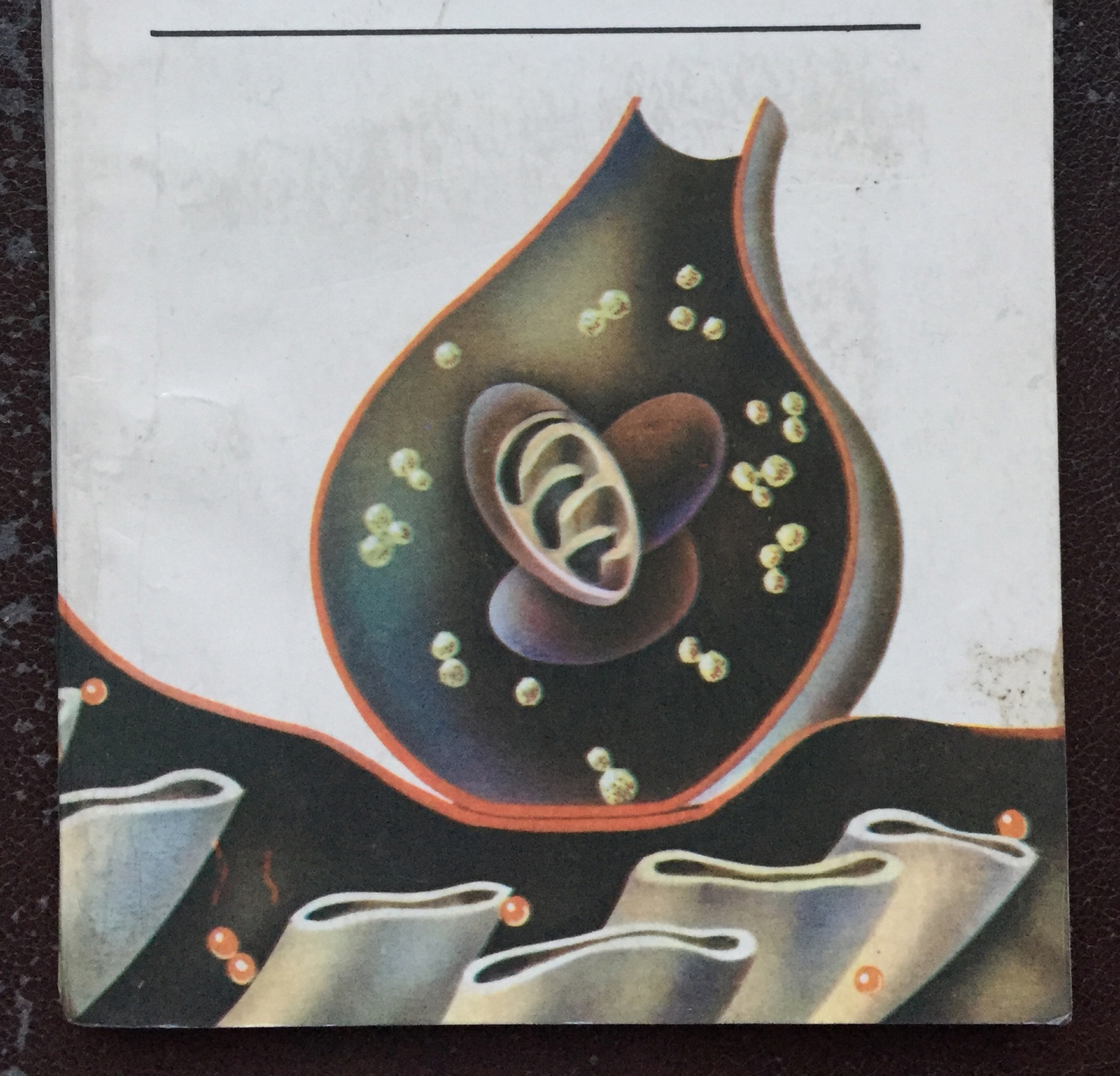
в.ф. матвеев

# морфологические изменения в головном мозге при экспериментальной лизергиновой интоксикации



В.

МОРФ
И
В ГОЛ
ПРИ ЭКС
ЛИ
ИНТ



Москва

В. Ф. МАТВЕЕВ

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИЗЕРГИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ





Москва. «Медицина». 1976

УДК 616.89-092.9-07:616.831-091.07

МАТВЕЕВ В. Ф. «Морфологические изменения в головном мозге при экспериментальной лизергиновой интоксикации». М., «Медицина», 1976, 224 с. с ил.

Монография посвящена одному из актуальных вопросов современной психоневрологии и психофармакологии — моделированию психоподобных состояний и их купированию активными нейролептиками. Наряду с достаточно полным описанием характера и особенностей действия лизергиновой кислоты и ее производных на организм человека автор приводит данные оригинальных исследований головного мозга и внутренних органов животных, подвергавшихся острой и хронической интоксикации лизергамидом, одним из наиболее распространенных и активных производных лизергиновой кислоты. Данные светооптической микроскопии подкрепляются и углубляются электронно-микроскопическими и гистохимическими исследованиями.

При острой и хронической интоксикации прослежена динамика морфологических изменений в ядре, ядрышке, цитоплазме и субклеточных органеллах нейронов и глиальных элементах через различные сроки после введения препарата. Автор показывает, что морфологические изменения при хронической лизергиновой интоксикации во многом напоминают описанные у лиц, страдающих шизофренией, и значительно отличаются от возникающих при интоксикации нейролептическими средствами. По-видимому, впервые в литературе в монографии описывается характер морфологических изменений при сочетанном введении лизергамида и нейролептика галоперидола, который использовался для купирования лизергиновой интоксикации. Несомненно, заслуживают внимания исследования по динамическому изучению характера адаптационно-репаративных процессов в головном мозге после окончания острой и хронической интоксикации лизергамидом. Монография является определенным вкладом в экспериментальную психофармакологию и ознакомление с нею будет полезно для лиц, работающих в области экспериментальной психоневрологии, нейроморфологии, а также психиатров и невропатологов.

В книге 43 рис., 2 таблицы, библиография: 229 названий.

М $\frac{50500-122}{039(01)-76}$ 70—76

## ОГЛАВЛЕНИЕ

**Матвеев Валентин Федорович**
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИЗЕРГИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Редактор Г. Г. Автандилов
Художественный редактор О. Л. Лозовская. Корректор Т. Р. Осипова
Техн. редактор Л. Н. Вязьмина
Обложка художника Б. А. Валита

Сдано в набор 11/VII I 1975 г. Подписано к печати 18/I 1976 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂ печ. л. 7,0 (условных 11,76 л.) 12,61 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Заказ 5677. Тираж 4300 экз. МН-71. Цена 1 р. 35 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Типография издательства «Горьковская правда», г. Горький, ул. Фигнер, 32.

## ВВЕДЕНИЕ

Трудами И. М. Сеченова и И. П. Павлова заложен прочный фундамент материалистического понимания сущности психической деятельности, а также патологических процессов, развивающихся в центральной нервной системе при различных заболеваниях.

Морфологические исследования головного мозга, проведенные отечественными (С. М. Мащенко, С. А. Суханов, В. А. Гиляровский, П. Е. Снесарев, Л. И. Смирнов и др.) и зарубежными авторами (Ф. Ниссль, А. Альцгеймер, В. Шпильмейер, А. Пик и др.), помогли понять патогенетические механизмы некоторых психических заболеваний и заложили основы патологической анатомии психозов.

Однако, поскольку в настоящее время этиология и патогенез многих психических заболеваний остаются неясными, а возникающие при них патоморфологические изменения в головном мозге не всегда обнаруживаются при обычном светооптическом методе исследования, становится понятным некоторое сдержанное отношение к проведению патоморфологических исследований с целью выявления патогенетических механизмов развития ряда психотических состояний.

Важным событием в теоретической психиатрии явилось открытие Peters (1904) свойства бульбокапнина вызывать состояние, напоминающее кататонию. С этого времени ведет свою историю новое направление в психиатрии — экспериментальная психопатология. Всестороннее изучение бульбокапниновой, а затем мескалиновой интоксикации дали возможность глубже понять характер изменений, развивающихся в центральной нервной системе и внутренних органах при экспериментальных психозах.

Большое влияние на дальнейшее развитие экспериментальной психопатологии в направлении моделирования психозов оказало открытие Hofmann (1943) психо-

томиметического свойства лизергиновой кислоты. Это свойство в последующем было обнаружено и у ряда других препаратов — производных лизергиновой кислоты.

Наиболее эффективным из этих препаратов оказался диэтиламид лизергиновой кислоты — ДЛК, синтезированный Stoll в 1947 г. Действие ДЛК на центральную нервную систему, привлекающее к себе особое внимание исследователей, очень напоминает характерную для шизофрении симптоматику. Это дало основание некоторым авторам рассматривать лизергиновый психоз как экспериментальную модель шизофрении. Однако возможности изучения экспериментального психоза у человека крайне ограничены в связи с опасностью развития серьезных осложнений. В ряде стран (в том числе и в нашей стране) было запрещено применение лизергиновой кислоты и ее производных с целью проведения научных исследований на человеке.

Всестороннее изучение механизма действия лизергиновой кислоты и ее производных на организм животных открывает большие перспективы для дальнейшего развития клинико-экспериментальных исследований. Изучение действия психотомиметиков на головной мозг дает возможность близко подойти к пониманию патогенетических механизмов развития психоза.

Вместе с тем большое значение для теории и практики психоневрологии имеет изучение характера морфологических изменений в головном мозге животных в условиях экспериментального психоза.

Особый интерес представляет изучение характера действия нейролептиков и других психофармакологических средств при экспериментальном психозе. Исследования в этом направлении несомненно обогатят наши знания в области терапии психозов и помогут более рационально и целенаправленно использовать богатый арсенал лечебных средств, которым располагает психиатрия уже в настоящее время.

Изучение особенностей морфологических изменений при действии различных психодислептиков и нейролептиков на организм, в частности на головной мозг, открывает новую область экспериментальной психопатологии — экспериментальную психофармакологию. Патоморфологические исследования в этих условиях имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение. Зная характер и тип реакции нервной ткани на воздейст-

вие того или другого нейротропного препарата, на основании данных морфологического и других методов исследования можно составить объективное суждение о механизме действия его на организм. Вместе с тем можно проследить характер действия антидота на нейротропную интоксикацию и составить представление о его эффективности.

Сопоставление морфологических изменений, полученных после введения различных психотомиметиков, с данными, полученными при шизофрении, возможно, позволит приблизиться к пониманию характера и течения патологических процессов, протекающих в нервной паренхиме[1] при этом тяжелом заболевании.

Настоящее исследование посвящено изучению морфологических изменений в головном мозге при лизергиновой интоксикации и при купировании («лечении») последней нейролептиком галоперидолом в условиях длительного эксперимента. Для врача-психиатра очень важно также иметь представление о характере компенсаторно-реадаптационных процессов, протекающих в нервной паренхиме во время лечения и после его прекращения.

Нами были проведены исследования патоморфологических изменений в головном мозге как при экспериментальной лизергиновой интоксикации, так и при купирующем действии на нее галоперидола, а также изучение характера обратимости морфологических изменений в обоих случаях.

---

[1] По терминологии Л. О. Смирнова и А. П. Авцына.

ГЛАВА I

# ВЛИЯНИЕ ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

## Действие диэтиламида лизергиновой кислоты на здорового человека

Открытие психотомиметических свойств у лизергиновой кислоты принадлежит Hofmann, который в процессе работы с диэтиламидом лизергиновой кислоты в 1943 г. случайно проглотил небольшую дозу вещества, после чего пережил необычайное состояние, описание которого приводим из его записной книжки[1].

«В прошлую пятницу, 16 апреля, я вынужден был прекратить работу в своей лаборатории и уйти домой, так как почувствовал странное беспокойство (возбуждение) и головокружение. Дома я прилег и погрузился в не лишенный приятности делириум, характеризовавшийся крайней степенью фантастичности. Я пребывал в своего рода трансе с закрытыми глазами (дневной свет казался мне неприятно слепящим). Во время этого транса вокруг меня непрерывно кружились фантастические видения необычайной яркости, сопровождавшиеся калейдоскопической игрой интенсивных красок. Через 2 ч это состояние кончилось».

В последующем, для того чтобы убедиться, что описанное выше состояние вызвано диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК), Hofmann принял 250 мкг препарата. Спустя 40 мин он почувствовал слабое головокружение, беспокойство, неспособность на чем бы то ни было сконцентрировать внимание, нарушение зрительного восприятия и возник смех, не поддающийся контролю.

«Последние слова удалось записать лишь с огромным трудом. Я попросил своего ассистента проводить меня домой, поскольку я предполагал, что эта ситуация должна развиваться дальше примерно так же, как в прошлую пятницу. Но по дороге домой (расстояние в 4 мили, преодолеваемое на велосипеде, поскольку была война и никакого другого транспорта не было) все симптомы начали развиваться с гораздо большей степенью интенсивности, чем в первый раз. Мне было чрезвычайно трудно говорить внятно, а поле моего

---

[1] Цит. по Cohen (1964).

зрения постоянно колебалось и искажалось, как это бывает в „кривом зеркале" („зеркале смеха") в парке. У меня, кроме того, было такое впечатление, что я едва двигаюсь, хотя позднее мой ассистент говорил мне, что я очень быстро нажимал на педали.

Насколько я в состоянии припомнить, высота кризиса прошла к тому времени, когда приехал врач; кризис характеризовался следующими симптомами: головокружение, искаженное зрительное восприятие (лица всех присутствующих представлялись гротескными красочными масками), сильное волнение; голова, тело и конечности время от времени холодеют и немеют; какой-то металлический вкус на языке; сухость и пересыхание в горле; ощущение удушья; путаница в сознании, сменяющаяся ясной оценкой ситуации; временами я даже был способен как бы взглянуть на все это со стороны как нейтральный наблюдатель и слушать свое собственное бормотанье или полубезумные вопли.

Врач установил, что пульс у меня в это время был несколько слабее, чем положено, но в общем состояние нормальное. Спустя 6 ч после приема этого лекарства мое состояние определенно улучшилось.

Искажение восприятия еще наблюдалось. Все предметы вокруг казались волнистыми, а пропорции их были искажены, как отражение на неспокойной поверхности воды. Все вокруг изменилось и приобретало неприятные, преимущественно ядовито-зеленые и голубые тона окраски. Мои глаза были закрыты, и мной овладели фантастические образы, имевшие множество оттенков в окраске и совершавшие удивительные превращения. Особенно достойным внимания был тот факт, что звуки при этом превращались в зрительные ощущения, как если бы каждым тоном или шумом вызывалась какая-то эквивалентная ему цветная картина, калейдоскопически меняющаяся по форме и цвету».

На другой день Hofmann чувствовал себя «совершенно здоровым, но усталым».

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК), полусинтетический препарат, получаемый из спорыньи, имеет следущее строение:

В настоящее время получен ряд других производных лизергиновой кислоты: d-моноэтиламид лизергиновой

кислоты (МЛК); d-1-метил-d-диэтиламид лизергиновой кислоты (d-1-метил ДЛК); бром-d-диэтиламид лизергиновой кислоты (бром-ДЛК, или препарат Бол-148); 2,3-диэтиламид дигидролизергиновой кислоты (2,3-ДН-ЛЕД).

Самым эффективным психотомиметическим препаратом из них является ДЛК. Он оказывает психотомиметическое действие в меньшей по сравнению с другими препаратами дозе.

Картина отравления спорыньей напоминает отравления, возникающие под влиянием ДЛК (симптомы эрготизма), хотя психотомиметическое действие ее незначительно по сравнению с ДЛК. Выделенный Hofmann из семян ололикью (Ololiqui) — «утренняя краса» — дикого тропического растения ДЛК является первым встречающимся в природе производным лизергиновой кислоты, обладающим не только эрготропным, но и галлюцинаторным действием.

Из разновидностей семян этого растения индейцы племени мацатек (Мексика) приготовляют жвачку и домашнее вино, которые обладают выраженным психотомиметическим действием.

Открытие Hofmann вызвало большой интерес к ДЛК как мощному психотомиметическому средству, способному в ничтожно малых дозах вызвать серьезные психические изменения, сходные с естественными психозами. До настоящего времени опубликовано свыше 2000 работ, посвященных изучению ДЛК в различных аспектах.

Обычно применяемая в клинической практике и в эксперименте доза ДЛК составляет 1 — 2 мкг/кг массы (50 — 150 мкг), средней дозой считается 100 мкг, или 0,1 мг.

Murphree (1962) в эксперименте на 18 добровольцах, применяя малые дозы (5 — 20 мкг) ДЛК, определил минимальную действующую дозу, вызывающую значительное расширение зрачка (исследование проводилось по методу «латинского квадрата»); она составила 20 мкг на 70 кг массы. По данным Van der Horst (1960), даже такие значительные дозы ДЛК, как 250 мкг, вызывали психотическую картину только у половины испытуемых (в опыте находились 50 здоровых испытуемых лиц в возрасте от 25 до 50 лет). По данным Cohen (1964), примерно 5% людей не ощущают никаких изменений после

приема 75 — 100 мкг ДЛК. Bowers (1972) наблюдал развитие острого психоза под влиянием ДЛК у 12 из 38 здоровых лиц.

В то же время зарегистрированы единичные случаи приема огромных доз ДЛК [1654 мкг (Г. В. Столяров, 1964); 3000 мкг (Cohen, 1964)] без каких-либо осложнений со стороны нервной системы. Время от введения препарата до начала действия колеблется от 15 мин до 1 — $1^1/_2$ ч (в среднем составляет 45 мин) и зависит от дозы, способа введения и индивидуальной чувствительности. В клинической практике ДЛК вводят перорально, внутримышечно, внутривенно, эндолюмбально и в виде ингаляций. ДЛК также впитывается раневой поверхностью. Через 4 — 6 ч после введения препарата действие его начинает ослабевать, а через 10—12 ч прекращается полностью. В отдельных случаях действие ДЛК носит затяжной характер, что следует уже относить к осложнениям.

Препарат оказывает выраженное действие на вегетативную нервную систему. Наиболее постоянным симптомом является расширение зрачка (мидриаз), которое часто сочетается с вялой его реакцией на свет и нарушением конвергенции.

ДЛК является эффективным стимулятором центральной нервной системы, повышающим сосудистый тонус. Со стороны сердечно-сосудистой системы обычно отмечаются тахикардия и незначительное повышение артериального давления. Однако не исключено брадикардическое и гипотензивное действие препарата.

Нарушения восприятия цвета выражаются в кажущемся усилении его интенсивности, насыщенности, а также в неестественности окраски, например призрак желто-синей птицы, плавающей в лунном свете по красной воде (Roubicek, 1960).

Исследования цветовых порогов, воспринимаемых под действием ДЛК, показали, что они существенно не меняются. Это говорит о том, что, несмотря на субъективное ощущение яркости красок, на самом деле ощущение цвета не улучшается, а, наоборот, ухудшается. На этот факт указывают Hartman, Hollister (1963) на основании исследования зрения у 18 добровольцев, получавших 1 мкг/кг ДЛК. Авторы нашли, что нарушаются (нерезко) обычное восприятие цвета и способность различать цвета.

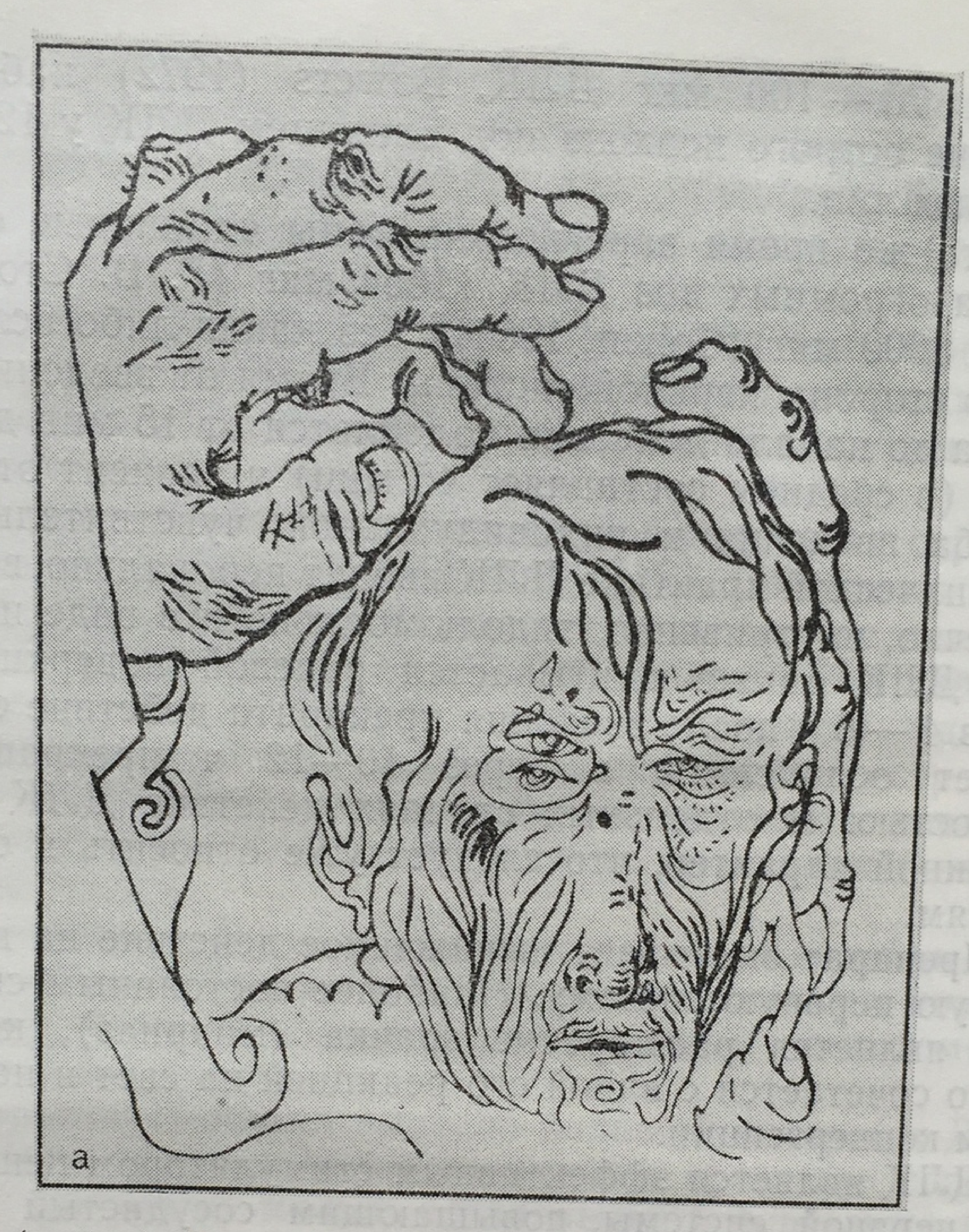



Рис. 1 (а, б, в). Рисунки лиц, перенесших лизергиновую интоксикацию (по Roubicek, Experimentalni psychosy, 1961).

Зрительные галлюцинации возникают и у слепых, что не позволяет связывать возникновение галлюцинаций с воздействием ДЛК только на сетчатку глаза.

Иногда очень сложные зрительные галлюцинации связаны с давно прошедшими событиями: так, например, заново переживается участие в военных операциях, возрождаются события давно прошедших лет и пациент вновь переживает ситуацию того времени.

В галлюцинаторных образах превалируют диспропорция, разнообразные искажения и абстрактность. В качестве иллюстрации приводим рисунки, опубликованные Roubicek (1961) (рис. 1).

Слух, как правило, не нарушается. Слуховые галлюцинации возникают довольно редко. Обычно это элементарные нарушения восприятия. Сложные слуховые гал-

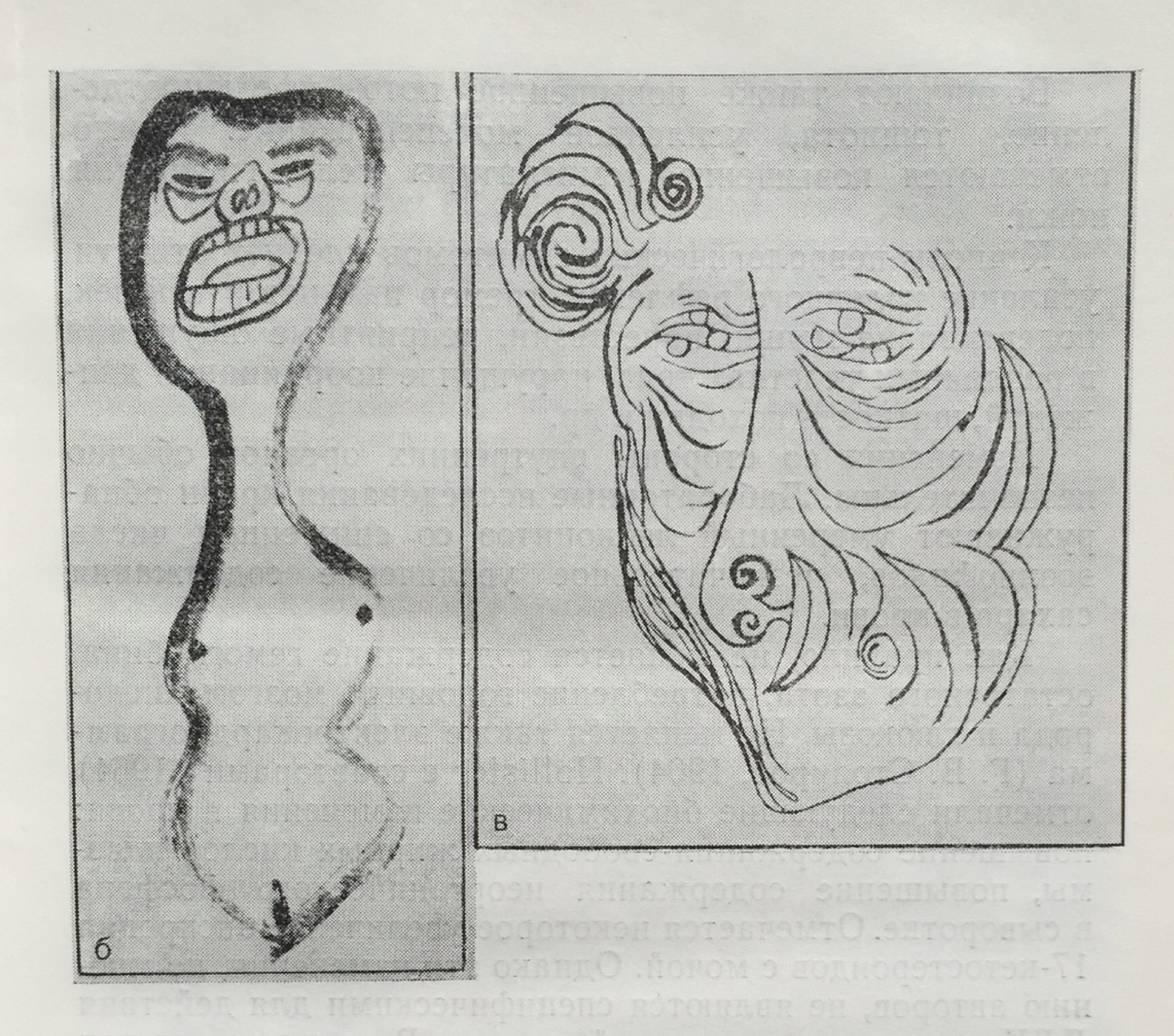



Рис. 1 (продолжение).

люцинации (мелодии, голоса) крайне редки. Имеется лишь единственное сообщение о кратковременной потере слуха под влиянием лизергиновой кислоты у 17-летнего юноши (Fugere, Lescouflairg, 1972).

Вкусовые и обонятельные галлюцинации редки и слабо выражены (Г. В. Столяров, 1964, и др.).

Характерным является изменение восприятия времени. Часто отмечается как бы замедление его течения или даже остановка [«чувство вечности» — Cohen (1964)], как это бывает в минуту страха.

Болевая чувствительность под влиянием ДЛК снижается, что с успехом использовано Kast (1964) в лечении с помощью ДЛК 50 больных, которые проявили «странное равнодушие к тяжести своего положения и легко говорили о грозящей им смерти». Аналогичное действие ДЛК наблюдал Cohen (1964) у 3 больных с неоперабельным раком.

Возникают также повышенное пото- и слюноотделение, тошнота, усиленное мочеиспускание. Часто отмечаются повышение температуры тела, гиперемия кожи.

К числу неврологических симптомов следует отнести усиление коленного рефлекса, тремор пальцев рук и век, подергивание мышц, парестезии, неприятные ощущения в различных участках тела, нарушение координации движений, шаткость походки и др.

Изменения со стороны внутренних органов обычно незначительны. Лабораторные исследования крови обнаруживают умеренный лейкоцитоз со снижением числа эозинофилов, незначительное увеличение содержания сахара в крови.

Как правило, не меняется содержание гемоглобина, остаточного азота, потребление головным мозгом кислорода и глюкозы. Не меняется также электрокардиограмма (Г. В. Столяров, 1964). Hollister с соавторами (1964) отмечали следующие биохимические изменения в крови: повышение содержания свободных жирных кислот плазмы, повышение содержания неорганического фосфора в сыворотке. Отмечается некоторое увеличение экскреции 17-кетостероидов с мочой. Однако эти изменения, по мнению авторов, не являются специфическими для действия ДЛК, а связаны с реакцией стресса. В то же время под влиянием ДЛК нарушается обмен серотонина: изменяется нормальное распределение связанного и свободного серотонина, понижается адсорбция серотонина тромбоцитами.

ДЛК обладает широким диапазоном действия на центральную нервную систему. Разнообразие клинических синдромов, возникающих под действием этого препарата, можно систематизировать следующим образом.

1. Психические расстройства, связанные с влиянием препарата на кору головного мозга.

2. Нарушения моторики, обусловленные воздействием ДЛК на пирамидные и экстрапирамидные системы.

3. Нейро-вегетативные симптомы, связанные с влиянием ДЛК на средний мозг (мидриаз, тахикардия, повышение температуры, пиломоторные симптомы) и обусловленные влиянием препарата на мозжечок и продолговатый мозг (брадикардия, угнетение дыхания, атаксия и др.).

4. Выраженное действие на сократительную функцию мочевого пузыря и матки, на кровеносные сосуды, бронхи.

Особый интерес представляет действие ДЛК на психику. С целью изучения этого вопроса проведено большое число исследований как на здоровых лицах, так и на психически больных. Использовано большое количество тестов для оценки нарушений психики, позволяющих анализировать нарушения восприятия, поведения, памяти и других психических функций, а также содержание речи и графические изображения (главным образом рисунки).

Нарушения зрительного восприятия проявляются в первую очередь в разнообразных (как простых, так и сложных) и чрезвычайно ярких красочных галлюцинациях. Malitz с соавторами (1962), исследуя нарушения зрительных восприятий под влиянием лизергиновой кислоты и ее производных (ЛСД 10 — 224 мкг, МЛД 50 — 354 мкг) в группе, состоящей из 34 здоровых испытуемых, 100 больных шизофренией и 52 больных с различными заболеваниями, обращают внимание на доминирование красных, желтых, голубых и зеленых тонов и превалирование абстрактных галлюцинаторных образов.

Payne (1965) наблюдал под влиянием ДЛК, введенной в дозах от 0,7 до 2,8 мкг/кг 10 здоровым мужчинам в возрасте 17 — 24 лет, зрительные нарушения от минимальных до явных галлюцинаций. При этом постоянно отмечалось расширение зрачка, которое автор связывает с воздействием на ресничную (цилиарную) мышцу. Коэффициент аккомодационной конвергенции (отношение скорости изменения аккомодационной конвергенции к скорости, связанной с этим аккомодации) резко возрастал (с 0,7 до 2,35 единицы), что различные авторы объясняют частичной циклоплегией.

Общее психотомиметическое действие ДЛК достаточно подробно представлено в работе Cohen (1964). Автор приводит подробные описания ощущений и переживаний здоровых лиц, в том числе врачей-психиатров. В качестве иллюстрации приводим рассказ одного из испытуемых — врача-терапевта.

«Час спустя после того, как я выпил стакан воды, я уже знал, что мне дали сильнодействующее вещество. Первое из испытанных мной изменений было ощущение приятной расслабленности. По мере

продолжения этого ощущения блаженство возросло до не поддающегося описанию состояния величайшего умиротворения и спокойствия. Все проблемы, связанные с борьбой, беспокойствами и расстройствами повседневной жизни, исчезли; в душе царило ясное, величавое, божественно-неземное спокойствие. Правда, в эти минуты меня одолевали различные фантазии: то мне представлялось, что я плаваю, то казалось, что я стою на каком-то возвышенном месте, глядя на гряды гор, исчезающие вдали; то мне казалось, что я иду под высокими сводчатыми арками в каком-то уединенном саду, но все эти видения сменяли друг друга и носили преходящий характер. Как я теперь припоминаю, умиротворение было внутри меня самого, и все эти „мечты" лишь приукрашивали эту общую атмосферу. Ни алкоголь, ни какое-либо другое вещество никогда не делали со мной ничего подобного.

Казалось, я, наконец, пришел к созерцанию вечной истины... Одиночество мое в том месте, где я находился, меня не беспокоило, я бы даже предпочел навсегда остаться в этом состоянии „нирваны без экстаза". Это было основное и наиболее впечатляющее изменение настроения. Оно сделало неприятные побочные действия ДЛК более чем сносными. Физиологические изменения, вызванные действием ДЛК, были также интересны для меня в профессиональном отношении. Во-первых, я ощущал какое-то оцепенение; оно сменилось дрожью, а дрожь — преходящим ощущением очень сильного холода, так что потребовалось три шерстяных одеяла для того, чтобы хотя бы частично преодолеть это ощущение. Мной было замечено ощущение легкого покалывания в пальцах. Сотрясение и дрожь были столь велики в своей наивысшей точке (в момент кульминации), что они вызвали напряженность брюшной полости. Я попытался припомнить, когда я в прошлом испытал такое ощущение напряженности абдоминальной мускулатуры, и пришел к заключению, что и раньше такое ощущение бывало у меня обычно связано с каким-либо волнением. На этот же раз мне было очень интересно обнаружить, что, несмотря на общую дрожь и напряженность в брюшной полости, я не испытывал никакого волнения.

Вскоре я обнаружил, что, когда я закрываю глаза, возникает увеличение силы ощущения какой-то неторопливой, размеренной умиротворенности, а когда я их открываю или когда вслушиваюсь в чей-нибудь голос, я как бы возвращаюсь назад к действительности, особенно если я сам пытаюсь этого добиться. Такое своеобразное изменение в момент каких-то контактов, зависящее от раздражителей, поступающих извне, показалось мне очень приятным. В какой-то момент я был как бы неким духом, вне времени и пространства, но стоило мне только открыть глаза, и я был способен сделать самые тривиальные выводы.

Нет необходимости говорить о том, что вскоре после этого открытия я очень неохотно прерывал поток моих восхитительных фантазий житейскими мелочами.

Я был способен также различать усиление и ослабление эмоционального и физиологического действия ДЛК. Это действие доходило до наивысшей точки и затем убывало до первоначальной степени. Такое волнообразное действие отмечалось мной в течение всего периода активности ДЛК.

Одним из наиболее сильных искажений восприятия, вызванных действием ДЛК, было искажение восприятия времени. Передо мной быстро проходили как бы ожившие столетия, тогда как минутная

стрелка часов еле-еле передвигалась. Выполнение теста Роршаха заняло у меня как бы несколько веков.

Нарушение восприятия пространства было наименьшим. Я в состоянии припомнить лишь один такой случай. Мы вышли из комнаты, где проводилось исследование, и пошли по коридору. Холл значительно сузился с тех пор, как я в последний раз видел его в это утро, а перспектива, когда я посмотрел в конец коридора, настолько увеличилась, что я должен был бы конец этого расстояния уже не пройти, а проползти. Тем более что и сам я был теперь ростом около 9 футов.

Звуки казались мне теперь более глухими и более близко раздавшимися от уха, чем это было на самом деле. Но никаких слуховых галлюцинаций я не замечал. Что же касается моих зрительных галлюцинаций, то они были незначительны и явились для меня чем-то вроде разочарования. Я слышал о том, что другие под влиянием действия ДЛК видят живые, яркие, цветные образы. Я же мог увидеть только несколько пастельных теней по краям предметов и лишь ненадолго многоцветную мозаику на полотне. На какое-то время потолок вдруг покрылся рябью, словно пруд, но я сознавал, что это галлюцинация, и сознавал также, что на самом деле он вовсе не покрыт рябью. Однако необычное нарушение восприятия цветов возникло у меня, когда я рассматривал таблицу психологического исследования. Когда я ее взял, там были мерцающие блики золотого сияния, почти ослепительные. Я вгляделся пристально и увидел, что там на белом фоне были черно-серые тона, и все-таки, к моему удивлению, эти тона были как бы побрызганы золотом. В этот момент я не осознавал, что это галлюцинация, и это привело меня в недоумение, но не в параноидное состояние.

И в самом деле, параноидные ощущения были у меня в минимальной степени (согласно моей собственной оценке). Я вполне доверял людям, окружавшим меня, и был только один случай, когда я обнаружил в себе легкую подозрительность. Это произошло, когда я случайно выглянул в окно и обнаружил, что старая войсковая лавка, которую всегда было видно из окна, уничтожена. Лишь за день до этого я кого-то спрашивал, что они собираются делать с этой лавкой. Сейчас ее разрушали. Почему? Что это могло означать?

Мои реакции на тест Роршаха были совершенно отличными от тех реакций, которые я дал бы при обычных условиях. Даже если я видел, что они (пятна на карточках) были «тошнотворными», я не беспокоился и не реагировал по этому поводу. Иногда, когда я смотрел на некоторые из карточек, очертания пятен вдруг становились для меня исполненными глубокого смысла и вырисовывались как рельефная карта, а различные тона серого скорее, чем даже контуры, определяли мою реакцию.

...Очень большую трудность представляла проблема общения. Для меня было совершенно невозможно описать, что я чувствую, во-первых, потому, что слова казались мне совершенно неадекватными моим ощущениям, а, во-вторых, потому, что мной владели очень большая вялость и сдержанность (скованность), чтобы я смог нарушить свое состояние. Мне кажется, что под воздействием ДЛК ни один человек не становится агрессивным. Ощущение пассивности совершенно поглотило меня. Я не ощутил также никакой дезориентации; сколько-нибудь существенный психический беспорядок ограничился несколькими моментами. Никаких эротических видений у меня не было.

Когда наступило время второго завтрака и нам была подана еда, я осознал, что у меня совершенно отсутствует всякий интерес к пище. Пища существовала для жителей планеты, поглощенных суетными земными заботами; на моей же «земле» понятия аппетита не существовало. В конце концов меня уговорили съесть что-нибудь, и вкус того, что я ел, оказался изумительно приятным. Когда я взглянул на то, что я ел, увидел, что это были два кусочка сухого белого хлеба, ломтик болонской колбасы и немного уже вялого салата, я еще раз осознал, что все еще нахожусь под влиянием ДЛК.

Мне было интересно установить, насколько и в самом деле бóльшая часть ощущений, вызываемых действием ДЛК, не зависит от окружающей обстановки. Тем более менее основная реакция настроения должна являться характерной для самого индивидуума. Я чувствую полную уверенность в том, что повторение этого опыта позволит мне вернуться на то Возвышенное Место, где все дышит безмятежностью».

Приводим резюме молодого врача-психиатра по поводу воздействия на него ДЛК (цит. по Cohen, 1964).

«В основном чувства, которые я у себя отметил, находясь под влиянием действия ДЛК, были следующие. Одно из наиболее сильных ощущений — это было ощущение того, что мир — это нечто безграничное, теплое, дружественное, являющееся защитой для отдельного человека. Я видел в каждом человеке своего друга или чувствовал, что по крайней мере внутреннее „я" каждого человека, его сердцевина, если можно так выразиться, когда с нее содрана вся броня враждебности, обычно покрывающая ее, должна быть настроена дружественно к людям. Другое ощущение, замеченное мной, было ощущение того, что все, что я воспринимал в том состоянии, казалось мне гораздо более прекрасным, гораздо более ярким, гораздо более живым, более теплым, чем оно было обычно. Я не чувствовал ни вины, ни враждебности к кому бы то ни было в эти минуты и чувствовал, что действительно невозможно на кого бы то ни было сердиться. Я чувствовал также, что я почему-то знаю и могу воспринимать истину гораздо лучше, чем кто-нибудь еще. Эта истина, которую я чувствовал, мне казалось, состояла в том, что в своем существе каждый человек является прекрасной личностью и что все люди в каком-то смысле относятся друг к другу так, словно между внутренними существами или душами, называйте как угодно, всех людей протянуты как бы какие-то связующие нити или мысли, словом, какая-то связь.

С интеллектуальной точки зрения, я чувствую, что этот опыт с лизергиновой кислотой был для меня очень ценным, поскольку он помогает мне понять, что должны чувствовать мои больные... Я думаю, что благодаря этому опыту мне не будет теперь казаться, что больные временами симулируют заболевание».

Наряду с приятными эмоциональными переживаниями ДЛК может вызвать отрицательные эмоции. Так, Cohen приводит случай, когда под влиянием ДЛК человек чувствует себя глубоко несчастным, даже может пережить состояние смерти (хотя и относится к этому совершенно равнодушно). У одной из испытуемых автор

наблюдал чрезвычайное беспокойство, враждебность и агрессивность под влиянием ДЛК.

Наконец, любопытно, что повторный прием ДЛК может вызвать эмоции противоположного характера, нежели те, которые отмечались после первого приема препарата. Так, первый прием ДЛК вызвал у одной женщины приятное, дружественное настроение и оживил приятные воспоминания, второй прием вызвал чувство глубокого несчастья наряду с явлениями деперсонализации.

Положительные эмоции, вызываемые ДЛК, бывают столь приятны, что, по свидетельству одного студента, представляют собой «настоящий праздник». Наиболее впечатляющими для него явилось необычайное «чувство свободы», самоудовлетворения и ощущения, что все окружающее неописуемо красиво, приятно и значительно.

Представляет интерес, что положительные эмоции, вызываемые ДЛК, столь интенсивны, что устраняют тяжелые переживания и чувство утраты, имеющие место непосредственно перед приемом препарата. Так, по свидетельству одного ученого, принявшего ДЛК непосредственно после получения известия о самоубийстве своего лучшего друга, у него «радость переливалась через край и пропитывала все тело» и смерть друга не представлялась больше тяжелой утратой (Cohen).

Таким образом, многие наблюдения и исследования показывают, что эмоции, вызываемые ДЛК, очень разнообразны.

Vinar (1961) в эксперименте на себе пережил значительно выраженный психоз под влиянием 100 мкг ДЛК, принятого внутрь. Особенно сильное впечатление оставили зрительные галлюцинации: автор видел яростно сражавшихся лилипутов.

Ballestrieri (1961) через 1 ч после приема 100 мкг ДЛК per os отмечал у себя явления аллопсихической и аутопсихической деперсонализации при сохранении контроля над ситуацией, производилась запись на магнитофоне. В течение 2-го часа возникли сонливость и сновидения. Далее записи было трудно интерпретировать. Этот же автор у 2 из 3 больных, страдающих психоневрозами, наблюдал галлюцинации на военные темы: они ощущали себя не только наблюдателями, но и участниками военных событий, причем один из них вновь пережил ситуацию ранения, имеющую место много лет назад.

Gorodetzky с соавторами (1964), исследуя действие ДЛК в дозе 1 мкг/кг на 6 добровольцах (в прошлом морфинистов), отмечали у всех изменения настроения, нервозность, расстройство восприятия, главным образом зрительного, галлюцинации, а также влияние на вегетативную нервную систему.

Выраженное психотомиметическое действие ДЛК наблюдали Linton и Langs (1962) в группе здоровых лиц, 30 из которых получили 100 мкг ДЛК per os, а 20 — плацебо. Авторы отмечают нарушения процесса мышления, концентрации мысли, ощущение потери контроля над мыслями, ощущение многочисленности частей тела, холода или жары, тошноты, физической слабости, потерю ощущения времени, нарушение способности двигаться из-за расстройства восприятий окружающего мира.

Ряд авторов отмечают подавляющее действие ДЛК на психические функции. Так, Brattemo и Lassenius наблюдали у 10 здоровых испытуемых явления деперсонализации, нарушения психомоторной активности, восприятия, анализа и синтеза. Эта «примитивизация» психических функций, по мнению авторов, сходна с таковой при шизофрении. Slater с соавторами (1963) изучали влияние ДЛК на групповое взаимодействие 24 мужчин — студентов колледжа; они были разделены на группы по 6 человек, которые общались после приема ДЛК. При встречах им отводили 40 мин для решения групповой интеллектуальной задачи, а 10 мин — на разговоры на общественные темы. Авторы отмечали, что под воздействием ДЛК испытуемые во время разговоров на общественные темы были более активны и агрессивны и менее продуктивны в решении групповой интеллектуальной задачи. Подобное же влияние ДЛК на групповое взаимодействие отмечает Cheek (1963). Автор провел исследование с применением психологической методики Бейлса на 4 испытуемых в возрасте 23—25 лет. ДЛК давали в дозе от 25 до 100 мкг; дозу повышали еженедельно на 25 мкг в течение 4 нед. Всего было проведено 24 сеанса-встречи на фоне приема ДЛК или плацебо. Дискуссии были записаны на магнитофон. Под влиянием ДЛК значительно повышались состояние напряженности, скорость взаимодействия, несогласованность, чрезмерная жестокость.

Benda и Orsini (1961) исследовали влияние ДЛК (мкг/кг) на 8 молодых добровольцах-студентах, исполь-

зуя тесты совершения действия. Через 3 ч после приема препарата испытуемые не могли реагировать на время, оклик, делали ошибки в рисовании. Эти тесты показали систематическую способность поддерживать определенный курс действия в заданный участок времени. По мнению авторов, под влиянием ДЛК происходит как примитивизация психических функций, так и наклонность к более примитивному уровню поведения. Анализируя психотомиметическое действие ДЛК на 30 здоровых мужчин (доза 100 мкг), Linton и Langs (1962) пришли к выводу, что препарат вызывает ощущение чрезвычайной пассивности, потери контроля, чувство ослабления собственного «я» и потерю самосознания.

Для психоза, вызываемого введением ДЛК, особенно характерна трансформация восприятия внешнего мира — дереализация одновременно с трансформацией «я» — так называемой деперсонализацией. Все предметы окружающего мира кажутся необычными, полными какого-то определенного смысла и значения. Возможны ощущения полного освобождения от телесной оболочки, чувство раздвоения или растроения личности. Так, одна из исследуемых Cohen (1964) ощущала в себе под влиянием ДЛК как бы три сознания: «я — пригвожденная ко дну бассейна, я — свободно плавающая и я — наблюдатель над первыми двумя „я"».

Фундаментальное исследование действия ДЛК на психику нескольких сотен здоровых испытуемых проведено Klee (1963). Автор использовал психологические тесты: шкалу памяти Векслера и тест простейшего лабиринта. Доза колебалась в пределах от 1 до 2 мкг/кг per os. ДЛК вызывал деперсонализацию и нарушение восприятия, мышления и подвижности. Глубокие изменения наступали в пространственной ориентации вследствие нарушения зрительного и соматического восприятия. Особенно характерным для лизергинового психоза являлось нарушение восприятия схемы тела, заключающееся в ощущении множественности конечностей, носа, лица, губ или всего тела или, реже, в ощущении отсутствия конечностей. Рисование человеческих фигур многими из исследуемых показало, что имеется глубокое нарушение восприятия человеческого тела. У многих наблюдались также параноидная тенденция и своеобразные сексуальные переживания. Снижались интеллектуальные возможности, включая память. По мнению Langs (1967), ДЛК настолько меняет уровень

сознания, что вызывает первобытное состояние «я». Исследуя влияние ДЛК на память, автор выделил два типа реакций:

1) припоминание событий в обратном порядке; 2) сужение объема припоминаемых событий.

Paul с соавторами (1965) отмечали три типа влияния ДЛК на память: 1) отсутствие влияния (правильное припоминание всего); 2) забывчивость в отношении некоторых имевших место моментов; 3) присочинение несуществовавших в действительности событий.

В то же время Aronson с соавторами (1962), проводившие исследования на двух группах здоровых испытуемых (мужчины), которые получали ДЛК по 100 мкг, установили, что этот препарат не ускоряет процесса забывания.

Таким образом, как самонаблюдения над действием ДЛК, так и исследования на здоровых испытуемых показали, что ДЛК нарушает интеллект: абстрактное мышление, память, математическое мышление, способность к рисованию, речь и пр.

Так, Pierc (1961) после принятия внутрь 130 мкг ДЛК отмечал у себя снижение способности к рисованию и способности решать арифметические задачи.

По наблюдениям Honigfeld (1965), ДЛК вызывает нарушение речи. Исследования проводили на 10 здоровых мужчинах с помощью методики анализа Клозе (машинописная запись с вычеркиванием каждого пятого слова).

Под действием ДЛК страдают, хотя и нерезко, приобретенные навыки, привычки, а также происходит ослабление контроля за поведением, хотя необычные (выходящие за рамки «приличия») поступки, как правило, не наблюдаются (Cohen, 1964).

Таким образом, несмотря на общие черты, характеризующие психомиметическое действие ДЛК, проявления психоза могут быть различны у разных людей и даже у одного и того же человека при повторных приемах ДЛК. Разнообразный характер воздействия ДЛК на психику обусловлен, по-видимому, рядом причин. Могут играть роль, в частности, дозировка препарата, исходное состояние испытуемого, индивидуальная чувствительность, среда и общие условия эксперимента и, по-видимому, немаловажную роль играет личность испытуемого. Изучению этих вопросов посвящен ряд работ.

По мнению Cohen (1964), характер воздействия ДЛК на психику человека зависит от природы его собственной личности.

По наблюдению Linton и Langs (1962), самую сильную реакцию на ДЛК дают люди с высоким интеллектом. Paul с соавторами (1965) считают, что нарушения памяти под влиянием ДЛК зависят от индивидуального типа сознания и структуры личности. Langs еще более конкретно указывает, что характер нарушения связан с особенностями личности. У людей шизоидного типа он наблюдал под влиянием ДЛК припоминание событий в обратном порядке, а у людей импульсивных, ригидных, сдержанных—сужение объема припоминаемых событий. У последних автор отмечал также минимальную реакцию на ДЛК или полное отсутствие. Противоположной точки зрения придерживается Bowers (1972), который считает, что реакция на прием ДЛК не зависит от характера преморбида (здорового или с шизофреноформными реакциями). По данным Van der Horst (1960), у 50 здоровых лиц при приеме ДЛК в дозах 80—250 мкг психотическая реакция наблюдалась лишь в 50% случаев, причем у экстравертивных субъектов реакция была минимальной, а у лиц с невротической тенденцией отмечались эмоциональная неустойчивость, возврат к прошлым конфликтам.

Согласно наблюдениям Kuramochi (1961) над 30 молодыми добровольцами, личности с шизотимическими чертами характера испытывали чувство чрезмерной самоуверенности, у лиц с циклоидным темпераментом наблюдались симптомы деперсонализации, у лиц с флегматическим темпераментом—склонность к галлюцинациям.

Wilkens с соавторами (1962) наблюдали различную реакцию на ДЛК у однояйцевых близнецов, страдающих шизофренией, но отличающихся друг от друга особенностями личности. Они объясняют эмоциональные реакции, связанные с введением ДЛК, специфическими особенностями личности.

Что известно в настоящее время о механизме действия ДЛК на психику человека? Выраженная психопатологическая симптоматика при приеме ДЛК может привести к предположению, что препарат концентрируется в головном мозге. Однако исследования показали, что ДЛК при приеме 1 мкг/кг накапливается в мозге в ничтожно малом количестве по сравнению с другими органами и тканями; только 0,02 мкг проникает через гемато-энцефалический

барьер. ДЛК при введении в организм поступает в мозг через определенные промежутки времени. Так, исследования плазмы крови на содержание в ней ДЛК у 5 здоровых лиц после внутривенного введения им ДЛК в дозе 2 мкг/кг показали, что период полувыведения ДЛК из плазмы крови равен 175 мин, а через 8 ч в плазме имелись лишь следы препарата. Эти факты привели Cohen (1964) к выводу, что ДЛК играет роль лишь пускового механизма, изменяющего метаболизм в головном мозге, результатом чего является психотическая реакция.

Биоэлектрическая активность мозга человека под влиянием ДЛК существенно меняется. Электроэнцефалограмма отличается выраженной десинхронизацией, снижением амплитуды и учащением альфа-ритма (Ruiz Ogara, 1961, и др.).

Наиболее интересным является вопрос о сходстве лизергиновой интоксикации с шизофренией. Мнения по этому вопросу разделились. Часть авторов считают, что расстройства психики, вызываемые ДЛК, аналогичны таковым при шизофрении (Cohen e.a., 1962; Malizt e.a., 1962; Angst, 1971, и др.). Другие отмечают существенную разницу между шизофренией и лизергиновым психозом, относя последний к экзогенному (Hollister, 1962; Wikler e.a., 1965, и др.).

Действительно, имеется ряд различий в клинической картине шизофрении и лизергинового психоза: превалирование слуховых галлюцинаций при шизофрении и зрительных—при введении ДЛК, различия в художественном изображении психотических переживаний, изменениях ЭЭГ и пр. Однако многие симптомы, как, например, трудность в общении, нарушение мышления, двигательно-волевые расстройства, раздвоение личности, своеобразная экзальтация с отрывом от окружающего мира напоминают острые психотические состояния при периодической шизофрении. Так, Angst (1971) наблюдал развитие под влиянием ДЛК острой или подострой шизофреноформной реакции с выраженными галлюцинаторными, параноидными или кататоническими синдромами.

Все же общепринято мнение, что лизергиновый психоз является экзогенным экспериментальным психозом и отнюдь не может считаться экспериментальной шизофренией (хотя бы потому, что действие ДЛК прекращается с выведением препарата из организма и повторное длительное применение препарата не ведет к снижению и из-

менению личности, что так характерно для шизофрении). Malitz с соавторами (1962) провели сравнительное изучение галлюцинаций, вызванных ДЛК у психически больных и здоровых лиц, с галлюцинациями у больных шизофренией. Группа исследуемых, состоящая из 52 больных, у которых отсутствовали галлюцинации, и 34 здоровых испытуемых, получала ДЛК и ее производные (ЛСД 10—224 мкг, МЛД 50—350 мкг, АЛД 50—440 мкг). Все вещества вызывали экспериментальный психоз (хотя МЛД и АЛД действовали слабее). У всех испытуемых преобладали красочные зрительные галлюцинации преимущественно абстрактного характера (красные, желтые, голубые и зеленые цвета). Из 100 больных шизофренией, получавших ДЛК в тех же дозах, у 50% преобладали слуховые галлюцинации и только у 9%—зрительные. Однако, согласно наблюдениям авторов, экспериментальные психозы оказались все же сходными с шизофренией, протекающей остро, с токсическими явлениями.

**Применение диэтиламида лизергиновой кислоты в клинике (показания, противопоказания, эффективность).** ДЛК является мощным психотомиметическим препаратом, механизм действия которого на головной мозг остается пока еще не вполне ясным. Способность ДЛК, с одной стороны, вмешиваться активно в психическую деятельность, а с другой—относительно малая его токсичность вызвала живой интерес к препарату в плане использования его при лечении психических заболеваний. Хотя после ДЛК-психоза и наблюдается ряд побочных явлений (больше соматического порядка —усталость, разбитость и др.), все же серьезных и стойких изменений психики не возникает. Эти соображения привели к довольно быстрому внедрению препаратов лизергиновой кислоты в клиническую практику с лечебной и диагностической целью в странах Западной Европы и Америки. При применении препарата в клинике выделились следующие основные направления:

1. Использование непосредственного влияния ДЛК на психику (например, эйфоризирующее действие ДЛК при депрессиях).

2. Применение ДЛК с целью обострения психоза для дальнейшего лечения его общепринятыми в психиатрии методами.

3. Назначение ДЛК в качестве вспомогательного средства при психотерапии различных психических забо-

леваний (главным образом хронического алкоголизма, различных неврозов, наркоманий и сексуальных нарушений).

4. Использование ДЛК с диагностической целью при некоторых формах течения шизофрении.

В ряде стран (Канада, Франция, ФРГ, Швеция, Япония, Мексика, ОАР, Англия, США и СССР) подписано соглашение о запрете применения ДЛК в иных целях, кроме научных и лечебных.

Данные литературы по поводу эффективности лечения препаратами лизергиновой кислоты противоречивы. По мнению Savaga и Stolaroff (1965), неправильные суждения по поводу использования ДЛК часто вызваны необоснованным применением препарата. Один из центральных вопросов клинического применения ДЛК—разработка четких показаний и противопоказаний к его применению. На основании этих исследований выработаны соответствующие рекомендации. Так, показаниями к лечению с помощью ДЛК считают алкоголизм, гомосексуализм, состояние взволнованности; противопоказаниями—глубокую депрессию и психопатию возбудимого типа с наклонностью к агрессии. Навязчивые неврозы, как правило, не поддаются лечению ДЛК. Имеются данные о хороших результатах лечения с помощью ДЛК больных, страдающих глубокой депрессией, шизофренией, пограничными психотическими состояниями, навязчивыми идеями, алкоголизмом, психопатией. Не показано лечение ДЛК лицам истерического типа. Waltzer (1972) предлагает применять ДЛК при состоянии деперсонализации и повторных суицидальных попытках.

Имеются рекомендации применять ДЛК для лечения ряда различных фобических состояний и сексуальных неврозов. Большинство авторов рассматривают применение ДЛК не в качестве самостоятельного лечения, а в качестве дополнительного стимулятора к проводимой основной терапии, главным образом психотерапии.

Роль ДЛК в качестве вспомогательного средства в психотерапии сводится к его растормаживающему влиянию, устраняющему остроту болезненных переживаний при сохранении сознания и памяти. Применение ДЛК создает бóльшую расположенность больного к психотерапии и уменьшает время, отводимое на лечение. Растормаживающее действие ДЛК обусловлено влиянием препарата на внушаемость. Повышенная внушаемость под

влиянием ДЛК способствует облегчению проведения психотерапии.

По мнению ряда авторов, ДЛК особенно эффективен в комбинации с различными видами психотерапии (индивидуальной и групповой), преимущественно у больных, страдающих алкоголизмом и наркоманией (Ditman e. a., 1962; Levine, Ludwig, 1965, и др.).

Имеется много сообщений об эффективности ДЛК в качестве вспомогательного средства при лечении различных неврозов, половых извращений и психопатий (Baker, 1964; Ling, Buckman, 1964, и др.).

В процессе изучения терапевтической эффективности ДЛК при шизофрении было установлено, что препарат оказывает необычное действие на больных. Krus с соавторами (1963) провели исследование с целью определения наличия разницы в психологическом ответе на ДЛК со стороны здоровых лиц и больных шизофренией.

Две группы обследуемых, состоящие из 24 здоровых лиц и 24 больных шизофренией, получали ДЛК (в дозе 75 мкг) или плацебо per os.

Было показано, что эффект от применения ДЛК у здоровых был в 2 раза сильнее, чем у больных. Эти исследования подтвердили предположение о «резистентности» к ДЛК больных шизофренией. Поскольку одной из тактик лечения шизофрении является обострение процесса, резистентность больных к ДЛК является препятствием к проведению такого лечения.

В тех случаях, когда с помощью ДЛК не удавалось обострить течение заболевания, не оказывало должного эффекта и применение обычных для лечения шизофрении терапевтических средств.

Попытки лечения шизофрении исключительно ДЛК были неэффективны. Большинство авторов, применявших ДЛК в качестве лечебного средства, отмечают его малую токсичность, однако следует особо отметить ряд сообщений о нежелательном действии ДЛК. Характерными отрицательными последствиями применения ДЛК являются затяжные психические реакции, самоубийства, асоциальное поведение, склонность к наркомании (что довольно распространено в капиталистических странах, главным образом в США, Австралии). Таким образом, применение ДЛК в некоторых случаях может привести к глубоким психическим нарушениям и даже к развитию психических заболеваний (Levine, Ludwig, 1964).

Множество сообщений об успешном применении ДЛК при лечении ряда психических заболеваний привели к широкой популяризации и довольно активному, по-видимому, недостаточно обоснованному применению препарата в клинической практике. ДЛК стали применять все шире у больных с различного рода заболеваниями, затрудняющими детальный анализ результатов лечения и оценку эффективности препарата. Кроме того, катамнестический анамнез, как правило, небольшой или вообще отсутствующий, также затрудняет оценку этого метода терапии. Вопросы дозировки препарата также далеки от разрешения.

По-видимому, проведенные исследования пока недостаточны для вынесения суждения о терапевтической ценности лизергиновой кислоты и ее производных. Что же касается безопасности лечения этими препаратами, то наряду с первыми положительными сообщениями в литературе все чаще встречаются данные о возможности возникновения тяжелых осложнений.

К применению ДЛК с диагностической целью в сомнительных случаях шизофрении, а также для выявления психотических или невротических симптомов, по-видимому, следует отнестись с большой осторожностью.

Прежде чем перейти к широкому применению препарата в клинике (которое пока нельзя считать оправданным), необходимо дальнейшее тщательное изучение препарата в эксперименте, главным образом на животных, тщательное изучение биохимии психозов и метаболизма ДЛК, дальнейшее изучение показаний и противопоказаний к применению препарата, разработка вопросов дозировки и мотодов лечения, а также дальнейшее изучение осложнений.

## Последствия и опасность применения диэтиламида лизергиновой кислоты

Характер и сила психотомиметического действия ДЛК вызывает обоснованные опасения возникновения серьезных осложнений вследствие его применения. Такие клинические феномены, как галлюцинации, бред, кататонические явления, развитие маниакальных состояний, депрессии с бредом ущерба, нарушение ориентировки, памяти и др., с несомненностью свидетельствуют о токсическом действии ДЛК на центральную нервную систе-

му, которое, по-видимому, не может пройти совершенно бесследно.

По данным Klee с соавторами (1961), ДЛК в дозе 1 мкг/кг значительно снижала у испытуемых память и способность к абстрактному мышлению, а при дозе 16 мкг/кг они не могли построить короткое предложение. У здоровых людей после прекращения лизергинового психоза, как правило, остаются чувство усталости и разбитости, вялость, апатия. Нередко эти явления прогрессируют до уровня депрессии, потери интересов и летаргии. Естественно, что еще большие последствия и опасность наблюдаются у детей с нарушениями психики и больных психическими заболеваниями. Так, Rosenberg и Eldred (1968) приводят 4 случая психозов, вызванных ДЛК у 3 мужчин и женщины в возрасте от 19 до 22 лет. До приема препарата у них отмечались некоторые нарушения личности, но психозами они не страдали и прежде нигде не лечились. После приема ДЛК в 2 случаях (личности шизоидного типа) были диагностированы шизофренические реакции, в одном—развитие транзиторного психоза (у психопатической личности с асоциальным поведением) и в одном случае была диагностирована шизофрения.

Авторы подчеркивают тяжесть психических расстройств, вызванных ДЛК. В свете этого сообщения представляется особенно опасным применением ДЛК с диагностической целью. Возможно, в этих случаях ДЛК будет способствовать не выявлению скрытого заболевания, а спровоцирует заболевание, например шизофрению. Кроме того, применение ДЛК у лиц с психопатологическими чертами, как правило, ведет к обострению этих черт. В то время как у здоровых лиц обычно не наблюдается грубых нарушений поведения, у больных имеет место совсем иная картина. Так, среди 123 больных, леченных с помощью ДЛК (в дозах 50—160 мкг), наблюдались четыре суицидальные попытки, два случая самоубийства и один случай убийства (Geert-Jörgensen e.a., 1965).

Smith (1964) сообщает о 5 случаях самоубийства среди 5000 больных с хроническим алкоголизмом, леченных с помощью ДЛК. В 4 случаях наблюдалась выраженная психотическая картина, заставившая отказаться от дальнейшего применения ДЛК на длительное время. Однако эти тяжелые осложнения не мешают авторам считать применение ДЛК вполне безопасным.

Представляет интерес сообщение Knudsen (1965) о случае убийства после лечения ДЛК. 25-летняя женщина в состоянии депрессии и беспокойства с тенденцией к паранойе в процессе проведения лечения с помощью ДЛК (примерно по 50 мкг с недельным интервалом) предприняла несколько попыток к самоубийству, а затем ударом ножа в спину убила мужчину, с которым ранее была в интимных отношениях. В данном случае лечение с помощью ДЛК до резкой степени активизировало уже существовавшие у больной агрессивные импульсы и побуждения и ослабило торможение и самоконтроль. Продолжают поступать сообщения о случаях убийств, совершенных под влиянием приема лизергиновой кислоты (Klepfisz, Racy,1973).

Побочные эффекты, возникающие под влиянием ДЛК, варьируют от легких депрессивных реакций до тяжелых психотических состояний, которые могут быть довольно затяжными. Побочные явления в результате терапии ДЛК изучали главным образом в экспериментах с моделированием «шизофренического психоза» или при терапевтическом применении препарата с целью облегчения психотерапии. За последнее время ДЛК получила довольно широкое распространение в капиталистических странах среди определенных слоев населения как наркотическое средство. Количество наркоманов прогрессивно увеличивается. Так, по данным Ungerleider с соавторами (1966), в отделении психиатрической «скорой помощи» и в приемном покое Нейропсихиатрического института при Калифорнийском университете (США) резко возросло число больных, поступающих с острыми психозами, вызванными приемом препаратов лизергиновой кислоты (до сентября 1965 г. поступал приблизительно 1 больной в месяц, а в сентябре 1965 г. по апрель 1966 г.—5—15 больных), несмотря на введение новых поправок к Федеральному закону о контроле над злоупотреблением лекарственными веществами, принятых в 1965 г. Аналогичная картина распространения нелегального приема ДЛК отмечена авторами и в других психиатрических больницах округа Лос-Анжелеса, США. Подобное же явление наблюдается и в ряде других стран (Австралия, Швеция и др.), что вызывает естественное беспокойство органов здравоохранения и заставляет законодательные учреждения усиливать меры контроля за нелегальным распространением психотомиметических средств.

За 18 мес (1965 — 1967) в психиатрическое отделение госпиталя Белльвью (США) поступило 130 человек с острыми психическими расстройствами, вызванными приемом ДЛК. Основными психотическими проявлениями у больных были двигательное возбуждение, непреодолимый страх и галлюцинации. У 15,8% больных психотические состояния затянулись на длительное время (Rusk, 1968).

Представляет интерес работа, проведенная Ungerleider с соавторами (1966) в психиатрическом отделении Калифорнийской университетской клиники, по изучению побочных действий ДЛК у лиц, которые получали препарат из нелегальных источников. В состав исследованной авторами группы больных преимущественно входили люди одинокие, главным образом мужского пола и молодые по возрасту (средний возраст 21 год). Большинство из них были либо безработными, либо студентами. Из них 10% лечились ранее стационарно (главным образом по поводу алкоголизма) и 27% больных — амбулаторно по поводу различных нервно-психических заболеваний. Кроме того, 14% больных являлись в прошлом правонарушителями. Стационарное лечение потребовалось 25 из 70 больных, причем у 68% из них более месяца. В некоторых случаях госпитализация затягивалась до 3—5 мес. Основными симптомами «последствия» действия ДЛК являлись галлюцинации, беспокойство, депрессия и параноидные проявления. У 10 больных наблюдались попытки к самоубийству, в половине случаев закончившиеся смертью больных.

В ряде случаев прием ДЛК, по-видимому, может провоцировать развитие психического заболевания, о чем свидетельствует высказывание одной из наблюдаемых авторами больных: «У меня уже бывали такие состояния прежде после введения ДЛК, но они у меня уже прошли, и я не знаю, почему теперь все это повторяется».

На основании наблюдений авторы приходят к выводу, что появляющиеся сразу после введения ДЛК симптомы могут рецидивировать в своей первоначальной интенсивности несколько месяцев спустя после введения ДЛК.

Представляет интерес заявление студента-юриста о том, что после приема им ДЛК при экспериментальном психологическом исследовании перед ним «открылась перспектива целого мира» и он потерял интерес к своим занятиям и окружающей действительности. Подобные яв-

ления утраты интереса к занятиям, ослабления стремлений, потери способности выполнять привычную работу являются серьезными побочными действиями препаратов лизергиновой кислоты.

Под влиянием потребления ДЛК лица, прежде здоровые в психическом отношении, становятся подозрительными, беспокойными, агрессивными, у них заметно снижается интеллект. Кроме того, отмечается явное снижение сексуальной функции (Ludwig, Levine, 1965).

Авторы справедливо считают, что ни условия эксперимента (дружеское окружение и пр.), ни роль опытного «наставника» — врача не умаляет неблагоприятных и неизбежных последствий, вызываемых ДЛК. Серьезность побочных эффектов подтверждается случаями пролонгирования и рецидивирования психозов, самоубийств и попыток к самоубийству. И хотя рано начатое лечение с помощью аминазина обычно прекращает побочные явления, однако не всегда оно оказывается эффективным и способным предотвратить серьезные последствия. Не случайно поэтому авторы ряда работ обращают особое внимание на осложнения, которые могут наблюдаться при применении ДЛК.

Повышенный интерес к лизергиновой кислоте и ее производным со стороны лиц, склонных к наркоманиям, привел к широкому распространению наркомании этого типа в капиталистических странах. В настоящее время лизергамид и другие препараты лизергиновой кислоты стали самыми популярными наркотическими средствами. Не случайно поэтому в ряде стран, где запрещена их свободная продажа, они включены в список особо опасных наркотических средств. Однако, несмотря на ограничения, предпринятые государствами в законодательном порядке, число наркоманов продолжает прогрессивно увеличиваться, причем преимущественно среди молодежи.

В процессе изучения препаратов лизергиновой кислоты выяснилось, что они опасны не только для психики. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос специфического воздействия этих препаратов на хромосомный аппарат клеток. Работами Cohen и соавторов (1967) было показано появление различных хромосомных аномалий при добавлении ДЛК к культуре лейкоцитов периферической крови человека. Дальнейшие исследования хромосомного аппарата у здоровых лиц и больных, потреблявших ДЛК, подтвердили эти дан-

ные (Hungerford e. a., 1968; Nielsen, 1968; Kato, Jarvik, 1969).

Однако имеется ряд работ, не подтвердивших данные о влиянии ДЛК на генетический аппарат человека и животных (Laoughm e. a., 1967; Bender Siva, Sankar, 1968, и др.).

Анализ данных литературы, проведенный С. А. Финогеновой (1970), показал, что средняя величина хромосомных аномалий в культурах лейкоцитов у здоровых лиц значительно меньше (3,9 %) по сравнению с лицами, принимавшими ДЛК (16,6 %).

Поскольку изменения хромосом под действием ДЛК похожи на возникающие под действием канцерогенов и радиоактивного облучения хромосомные аберрации, высказано предположение о возможности более частого возникновения злокачественных образований у людей, принимавших ДЛК (Hugnerford e. a., 1968).

В настоящее время нет четких доказательств тератогенного действия лизергиновой кислоты, однако имеются данные о развитии уродств у детей, матери которых принимали препараты лизергиновой кислоты во время беременности (Zellweger e. a., 1967; Neuberg, 1972).

Экспериментальные исследования на животных (мыши и хомяки), получавших ДЛК в различные (главным образом ранние) сроки беременности, привели к развитию врожденных уродств у плодов: деформации лицевого скелета, нижней челюсти, дефекта органа зрения и мозга, а также увеличилось число мертворожденных и нежизнеспособных детенышей (Allexander e. a., 1967; Auerbach, Rugowski, 1967, и др.). Однако другие исследователи не подтвердили и этих данных (Warkany, Takacs, 1968; Beall, 1972). Отмечено лишь уменьшение массы у потомства крыс, получавших лизергамид, без развития каких-либо уродств. Однако эти авторы призывают к известной осторожности в оценке своих данных и в переносе их на человека.

Таким образом, вопрос о цитогенетическом и мутагенном действии ДЛК в настоящее время остается открытым, хотя, безусловно, особого внимания заслуживают именно те публикации, которые указывают на опасное для потомства действие препарата и призывают к большой осторожности в отношении его применения, особенно у лиц молодого возраста. Необходимо дальнейшее изучение этого свойства лизергиновой кислоты и ее производ-

ных в экспериментах на животных, открывающих большие возможности для всестороннего изучения действия препарата. В частности, эксперименты на животных позволяют широко варьировать дозировку препарата и проводить исследования влияния препарата на морфологию центральной нервной системы, без чего невозможно полное представление о характере и механизме действия ДЛК.

К настоящему времени об особенностях действия лизергиновой кислоты и ее производных накоплен огромный по своему объему материал, но он крайне разнороден и труден для анализа. Интерес к изучению механизма действия этих препаратов не прекращается и это вполне понятно, т. к. пока ни один из известных науке психотомиметиков не обладает таким широким спектром психотической активности, как диэтиламид лизергиновой кислоты.

Наряду с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой он вызывает определенные эмоциональные расстройства от мании до депрессии, грубые нарушения поведения. Немалый интерес представляет наркоманический эффект ДЛК.

Проведение глубокого исследования в эксперименте на животных по хорошо разработанному плану с четкой программой задач и действий во всех звеньях и этапах эксперимента, с использованием современных методов — электрофизиологического, биохимического, биофизического, морфологического и других методов — дало бы в руки исследователей уникальный по своей значимости материал. Однако провести такой широкий эксперимент под силу многопрофильному коллективу научных сотрудников. Эксперименты такого рода пока не проводились.

Только профилированные научные учреждения могут дать ответ на многие вопросы о механизме действия ДЛК и вместе с тем раскрыть сущность патологических механизмов развития психотических состояний.

ГЛАВА II

# ВЛИЯНИЕ ДИЭТИЛАМИДА ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЖИВОТНЫХ

## Влияние ДЛК на поведение животных и условнорефлекторную деятельность

ДЛК и ее производные испытывались почти на всех видах лабораторных животных (кролики, крысы, мыши, кошки, собаки, обезьяны, рыбы и многие другие животные). Влияние ДЛК на поведение животных различно в зависимости от вида животных и дозировки препарата. Из грызунов наиболее чувствительными к ДЛК оказались кролики и крысы (ДLm соответственно 0,3 и 16,5 мг/кг). Почти постоянно после введения даже такой низкой дозы, как 1 мг/кг, крысы проявляют резкое двигательное возбуждение часто с судорожным компонентом, а при введении более высоких доз возникает генерализованный тремор тела (Doepfner, 1962). По мере увеличения дозы ДЛК возникает подавление двигательной активности.

Uyeno и Benson (1965) наблюдали в эксперименте на белых мышах под действием ДЛК подавление агрессивного поведения, вызванного длительным пребыванием в одиночной клетке. Максимальное подавляющее действие ДЛК отмечалось через 5 мин после инъекции, а средняя эффективная доза была равна 0,265 мг/кг (0,212—0,331 мг/кг)

У собак ДЛК в дозе 0,1 мг/кг не вызвал заметных изменений поведения, однако при повышении дозы до 0,2 мг/кг обычно наблюдались слабость, вялость конечностей, атаксия, спастические парезы и каталепсия, реже отмечалось длительное двигательное возбуждение (Р. А. Иванова, Е. А. Ларичева, Г. Н. Мильштейн, 1964). Это различие в действии ДЛК связано, по-видимому, с типом нервной системы. Подобное же действие оказывает ДЛК на поведение обезьян. Так, введение 8 обезьянам ДЛК в дозах 4—20 мкг/кг внутривенно привело к различным типам изменения поведения: у одних животных наблюдались прекращение беспорядочного движения, повышение мышечного тонуса, атаксия, у других — возбуждение

и беспорядочная двигательная активность. West и Pierce (1962) сообщили о случае введения слону в возрасте 14 лет 297 мг ДЛК (0,1 мг/кг) в 5 л воды с целью провокации состояния безумия. Немедленно после введения у слона развились беспокойство, нарушение координации, падение артериального давления, дефекация и судороги. Внутривенное введение аминазина и этаминал-натрия не оказало эффекта, и животное погибло через 1 ч 40 мин после введения ДЛК. Вскрытие показало, что смерть наступила вследствие спазма гортани.

Исследование субъективных явлений, вызываемых ДЛК на животных, затруднено в связи с отсутствием у них второй сигнальной системы. Однако, по-видимому, препарат вызывает галлюцинации у животных.

Интересно сообщение об очень агрессивном коте, который под влиянием ДЛК сжимался от ужаса при виде мыши (Cohen, 1964).

Adey и соавторы (1968) наблюдали галлюциногенный эффект под влиянием ДЛК (100 мг/кг) у обезьян и кошек.

Множество наблюдений показало, что препарат оказывает выраженное действие на высшую нервную деятельность животных, тормозя выработку условных рефлексов и подавляя их. Многочисленные исследования на крысах показали тормозящее влияние малых доз ДЛК (до 1 мкг/кг) на выработку условного рефлекса «избегания» у крыс и блокирование условного рефлекса большими дозами ДЛК.

Нарушение условнорефлекторной деятельности у крыс наблюдалось уже при столь малых дозах, как 25, 50, 100 и 130 мкг/кг внутривенно (Domlno e. a., Freedman e. a., 1964), а полная блокада — при дозе 1 мг/кг и более (Liberson e. a., 1961).

Jarrard (1963) провел эксперименты на белых крысах (12 самцов) с целью определения продолжительности времени от введения ДЛК до начала его действия (путем выработки условного рефлекса при нажимании на брюшную стенку, сопровождающимся получением пищи). Было определено, что действие ДЛК начинается через $^1/_2$—1 ч после введения препарата.

У собак ДЛК в дозах 0,1—0,05 мг/кг либо тормозил, либо усиливал выработку условных рефлексов в зависимости от типа нервной деятельности (И. М. Аптер и Л. И. Вьюницкая, 1965).

У обезьян даже небольшие дозы ДЛК (0,002—0,008 мг/кг) подавляли выработку условных рефлексов. Исследования Н. И. Лагутиной, Е. А. Ларичевой и Г. И. Мильштейна (1962) на 5 обезьянах — самцах бабуинов показали, что ДЛК в дозах 0,002—0,005 мг/кг привел к временной потере (от 30 до 60 мин) трех выработанных в течение 2—5 лет условных рефлексов (алиментарного, оборонительного и ориентировочно-поискового). Дозы 0,01—0,04 мг/кг вызывали более глубокое и продолжительное (до 3 ч) подавление условных рефлексов. Изменения высшей нервной деятельности оказались полностью обратимыми. Авторы пришли к выводу, что низшие приматы наиболее чувствительны из всех лабораторных животных к ДЛК и наиболее пригодны для моделирования экспериментальных психозов.

Ряд авторов провели исследования влияния ДЛК на различные системы и органы животных.

Jacob (1960) в эксперименте на собаках наблюдал нерезкий гипотензивный эффект под влиянием лизергамида в дозе 0,25—0,1мг/кг. Однако препарат не оказывал никакого влияния на гипертензию, вызываемую катехоламинами.

Согласно данным литературы, влияние ДЛК на вегетативную нервную систему преимущественно симпатомиметическое, однако параллельно или последовательно отмечаются и симптомы повышения тонуса парасимпатической системы. Так, при введении ДЛК наблюдаются расширение зрачков (мидриаз), гипертония, тахикардия, повышение температуры тела, гипергликемия, учащение дыхания, слезотечение, гиперсаливация, мочеиспускание и дефекация.

Под влиянием ДЛК у собак наблюдались учащение ритма сердца, дыхания, расширение зрачков и повышение рефлексов сгибания (Martin, Eades, 1972). Однако могут наблюдаться гипотония, брадикардия, урежение дыхания, уменьшение слюнообразования и сухость во рту. Иногда признаки повышенного тонуса симпатической нервной системы сменяются симптомами повышения тонуса парасимпатической нервной системы (Cerletti, 1963; В. Ф. Мешман, 1965, 1966).

Weltman с соавторами (1963), изучая действие ДЛК на эндокринные органы крыс-самцов линии Вистар, сообщили следующие данные: введение ДЛК в дозе от 500 до 700 мкг/кг подкожно вызывало значительное

повышение содержания 17-кетостероидов и умеренное повышение 17-оксикортикостероидов, значительное снижение количества лейкоцитов в периферической крови, эозинофилию, снижение массы тела и потребления пищи и кислорода. Отмечалось снижение массы селезенки, щитовидной железы, вилочковой железы и гонад и увеличение массы надпочечников. Авторы делают вывод, что ДЛК стимулирует активность надпочечников и тормозит обменные, половые функции и функции щитовидной железы.

Sackler с соавторами (1963) провели изучение влияния длительного применения ДЛК на функцию надпочечников крыс путем определения содержания 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов в моче. В течение 2 нед 48 самок белых крыс получали 8 подкожных инъекций ДЛК по 50—75 мкг. Было обнаружено, что ДЛК вызывает длительное повышение содержания 17-оксикортикостероидов и умеренное повышение 17-кетостероидов; одновременно обнаружено повышение относительной массы тела надпочечников и снижение относительной массы вилочковой железы, селезенки, матки и щитовидной железы. Со стороны крови наблюдалась умеренная лейкопения и эозинопения. Авторы считают, что ДЛК стимулирует деятельность надпочечников и гипофиза и тормозит функцию гонад и щитовидной железы.

Способность ДЛК вызывать изменения восприятия связана главным образом с возникновением зрительных ощущений. Нарушения со стороны слуха обычно менее выражены и заключаются главным образом в повышении (реже — понижении) чувствительности к звуку.

Многочисленные эксперименты на животных, однако, не дали достаточно убедительных данных о механизме действия ДЛК. За последние годы проведен ряд биохимических исследований, позволяющих считать, что механизм психотомиметического действия ДЛК обусловлен влиянием ее на ферменты системы мозга. Исследования Krawczynski (1961) показали стимулирующее влияние ДЛК и бромлизергида на белковый обмен в мозге. При введении крысам внутримышечного радиоактивного метионина вместе с ДЛК или бромлизергидом в дозе 250 мкг/кг отмечалось повышение относительной специфической активности белков мозга. Аналогично действовал и серотонин. У животных наблюдались возбуждение и судороги и увеличение содержания АТФ. Автор приходит к выводу, что

всасывание тканями радиоактивных аминокислот зависит от содержания АТФ.

Siva Sankar и соавторы (1961) показали, что ДЛК тормозит действие глутаматдегидрогеназы и усиливает эффект окисления глюкозы тканью мозга, вызванный транквилизаторами. Изучая влияние ДЛК на другие стороны обмена, авторы нашли, что содержание неорганического фосфора в сыворотке повышается, выделение его с мочой снижается и повышается выделение 5-оксииндолуксусной кислоты, что может указывать на повышение интенсивности обмена серотонина.

Другие авторы (Weltman, Sakler, 1966, и др.) склонны связывать психотомиметический эффект ДЛК со снижением под его влиянием интенсивности окислительных процессов в мозге в связи с уменьшением потребления глюкозы и неорганического фосфора тканью мозга.

Таким образом, под действием ДЛК происходят изменения обмена процессов в мозге, вызванные влиянием ДЛК на различные ферментные системы мозга.

По данным многих авторов, ДЛК и ее производные оказывают тормозящее влияние на активность холинэстеразы и моноаминоксидазы (Shanthavcerappa e. a., 1963; Kabes e. a., 1972; Barras, Coult, 1972), изменяя тем самым обмен в мозге моноаминов — серотонина и адреналина. Нарушениям же обмена этих моноаминов мозга отводится в настоящее время ведущая роль в генезе психических заболеваний.

Согласно современным представлениям, серотонин является центральным нейрогормоном — медиатором парасимпатической нервной системы. В связи с этим особый интерес представляют исследования характера взаимодействия ДЛК и ее производных с моноаминами — серотонином и адреналином.

Взаимодействию ДЛК с серотонином посвящен ряд экспериментальных работ. Большинство авторов указывают на антагонизм ДЛК по отношению к серотонину.

Известно, что серотонин повышает проницаемость сосудов, стимулирует перистальтику кишечника, вызывает бронхоспазм и задержку мочи. Лизергиновая кислота, ДЛК и бром-ДЛК понижают проницаемость сосудистой стенки, снижают бронхоспазм, вызванный серотонином, подавляют антидиуретическое действие серотонина и угнетают перистальтику кишечника (особенно резко выражено у бром-ДЛК). Witte с соавторами (1961) изуча-

ли гемостаз в больших мезентериальных сосудах in vitro после ранения и через 30 — 60 мин после введения ДЛК в дозе 8—15 мг/кг. После введения ДЛК повышались время кровотечения, скорость образования гематомы.

По данным Stone с соавторами (1961), ДЛК является мощным антагонистом серотонина. В опытах на крысах ДЛК тормозил сокращения изолированной матки, вызванные серотонином. Антигистаминная активность ДЛК проявлялась в блокировании отека, вызываемого внутривенным введением крысам 0,05 мг 8% раствора белка.

Flückiger и Salkmann (1961) наблюдали антагонизм ДЛК к серотонину на плаценте мышей при 17—19-дневной беременности. Под действием серотонина (15 мг/кг подкожно) в плаценте прогрессивно нарастали сосудистые изменения, заканчивающиеся смертью в течение 3 — 4 ч. Предварительное введение серотонина предотвращало гибель плодов. Средняя эффективная доза $DE_{50}$ составляла для ДЛК 30 мкг/кг, для бутаноламида ДЛК — 3 мкг/кг, для пропаноламида ДЛК — 9 мкг/кг.

В ряде опытов на животных ДЛК и серотонин оказывались либо антагонистами, либо синергистами (Wolley, Shaw, 1954).

Характер действия ДЛК зависел от различных причин, в том числе от дозировки препарата. Так, большие дозы ДЛК оказывали, как правило, антисеротониновое действие, малые дозы потенцировали действие серотонина (Thuiller, 1963). На характер взаимодействия ДЛК и серотонина может влиять избирательное действие ДЛК на различные отделы мозга, создающее иное по сравнению с серотонином распределение препарата в головном мозге. Согласно исследованиям Hoagland (1957), через 30 мин после введения крысам $C^{14}$-ДЛК (100 мг/кг внутрибрюшинно) наибольшее количество радиоактивного ДЛК обнаружено в коре головного мозга (31 мг/кг), меньше — в зрительном бугре (28 мг/кг) и мозжечке (26 мг/кг) и затем в стволе мозга (17 мг/кг) и подбугорной области (16 мг/кг), в то время как серотонин локализуется главным образом в подбугорной области и стволе головного мозга.

Проведенные эксперименты позволяют сделать вывод, что ДЛК безусловно влияет на обмен серотонина, и это может служить причиной вызываемых ею психических расстройств. Однако нет оснований утверждать, что это основной и единственный механизм психотомиметическо-

го действия ДЛК хотя бы уже потому, что у некоторых производных ДЛК отсутствует параллелизм между антисеротонинным и психотропным действием. В частности, такое производное ДЛК, как бром-ДЛК, являясь наиболее сильным антагонистом серотонина, в то же время оказывает слабо выраженный и непостоянный психотомиметический эффект. Что касается влияния ДЛК на обмен адреналина, то об этом свидетельствует преимущественно эрготропный характер действия препарата. Мнения о характере этого влияния разноречивы. Так, по данным Goldstein (1962), полученным в опыте на кроликах, ДЛК может блокировать действие адреналина, ведя себя как β-адренергический блокатор.

Исследования на людях, проводимые Hoffer и Callbeck (1960), показали, что как у здоровых испытуемых, так и у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, под влиянием ДЛК увеличивается содержание в крови адренохрома и адренолютина и замедляется разрушение введенного внутривенно адренохрома. Это обстоятельство позволяет признать связь между нарушением обмена адреналина, вызванным ДЛК, и психическими расстройствами, поскольку слабые психотомиметики — производные лизергиновой кислоты (бром-ДЛК и др.) не вызвали подобных нарушений обмена адреналина. Однако этой концепции противоречит, во-первых, отсутствие у адренохрома способности вызывать психические нарушения (Taubman, 1956; Holtz, 1960), а во-вторых, сомнения в достоверности самого факта повышения в крови количества адренохрома под влиянием ДЛК (Feldstein, 1959). Имеющиеся по этому вопросу данные противоречивы и недостаточны для того,чтобы признать или опровергнуть концепцию Hoffer.

Таким образом, выяснение роли катехоламинов в развитии психических нарушений является предметом дальнейших исследований.

## Патоморфологические изменения в головном мозге под влиянием диэтиламида лизергиновой кислоты

Как видно из предшествующих разделов, лизергиновая кислота и ее производные оказывают преимущественное влияние на наиболее тонко дифференцированные структуры головного мозга — кору, что выражается у человека в нарушении психики, а у животных—в изменении

поведения и нарушении условнорефлекторной деятельности (Н. И. Лагутина и др., 1962; Г. И. Мильштейн, 1966, и др.).

В свете этих положений интерес представляют морфологические исследования головного мозга. Однако большинство исследователей используют морфологический метод как дополнительный, специальных работ по изучению морфологических изменений в мозге экспериментальных животных под влиянием ДЛК очень немного.

Все работы по изучению влияния препаратов лизергиновой кислоты на головной мозг с частичным или более широким использованием различных морфологических методов можно разделить на две группы.

1. Работы, посвященные изучению механизма действия препаратов и выявлению чувствительности к ним определенных отделов головного мозга.

2. Работы чисто морфологического характера, освещающие динамику гистологических изменений.

Вопрос о механизме психотомиметического действия лизергиновой кислоты и ее производных широко изучается в экспериментах на животных. Рядом авторов был обнаружен антагонизм между ДЛК и серотонином (Ston e. a., 1961; Fluckiger, Salkmann, 1961, и др.).

Антагонизм препаратов лизергиновой кислоты и серотонина был продемонстрирован и морфологическими исследованиями Sacchi с соавторами (1957), Soriani и Favale (1959) и др. Однако за последнее время, казалось бы, обоснованная гипотеза механизма действия ДЛК значительно поколеблена дальнейшими экспериментальными данными. Так, например, выяснилось, что препарат БОЛ-148 в $1^1/_2$ раза более активный антагонист серотонина in vitro, чем ДЛК, никакого психотропного действия на человека не оказывает или оказывает слабо выраженное психотропное действие (Hoffer, Callibeck, 1959, и др.). Кроме того, известно также, что дезерил, обладающий в 4,4 раза более сильным антисеротонинным действием, чем ДЛК, также не является галлюциногеном.

Работами ряда фармакологов выяснено также, что в разгар клинической картины лизергинового психоза в мозге лабораторных животных обнаруживаются ничтожно малые количества ДЛК при максимальном содержании его в печени. На основании этого напрашивается вывод, что ДЛК не является сам по себе причиной психотических эффектов, которые, по-видимому, вызываются

промежуточными продуктами обмена в печени. Возможно также, что психотический эффект ДЛК связан с влиянием препарата на обмен моноаминов в мозге. В последнее время появился ряд работ относительно влияния ДЛК на активность некоторых ферментов в различных частях мозга.

Ряд биохимических исследований выявил влияние ДЛК на обмен адреналина и адренохрома. Представляет также интерес влияние ДЛК на моноаминоксидазу, играющую важную роль в разрушении адреналина в адренергических нервных окончаниях. В свете этого большого внимания заслуживает работа Shanthaveerappa с соавторами (1963), посвященная исследованию механизма действия ДЛК и препарата БОЛ-148 на мозг крыс гистохимическими методами. Препараты вводили в дозе 0,1 мг/кг внутривенно, внутрибрюшинно или внутрисердечно. Была исследована локализация специфической и неспецифической холинэстеразы и моноаминоксидазы в различных отделах головного мозга у интактных животных и после введения препаратов лизергиновой кислоты. Авторы нашли, что специфическая холинэстераза была локализована главным образом в участках синапсов и меньше в пирамидных клетках, неспецифическая холинэстераза локализовалась, как правило, в стенках кровеносных сосудов и в белом веществе мозга, на что указывают и другие авторы.

В тканях, обработанных ДЛК, наблюдалось снижение активности специфической холинэстеразы, наиболее заметное в нейронах хвостатого ядра и зрительного бугра. Снижение активности неспецифической холинэстеразы отмечалось как в капиллярах, так и в белом веществе мозга. Особенно выраженным было снижение активности моноаминоксидазы. Авторы наблюдали почти полное угнетение активности ее в клеточных мембранах, синаптических соединениях и отростках пирамидных клеток.

Как известно, ацетилхолин облегчает синаптическую передачу импульсов, а ацетилхолинэстераза, гидролизуя ацетилхолин, тормозит передачу избыточных импульсов.

Согласно исследованиям Shanthaveerappa и соавторов (1963), ДЛК и БОЛ-148 инактивируют как холинэстеразу, так и моноаминоксидазу, предотвращая разрушение ацетилхолина и адреналина, связанных с синаптической передачей импульсов. По мнению авторов, глубокое угне-

тение активности ацетилхолинэстеразы в зрительном бугре и базальных ядрах, возможно, является причиной избыточного поступления импульсов в кору головного мозга, что вызывает психотическое состояние. Одновременное угнетение активности моноаминоксидазы приводит к большому скоплению адреналина, который, окисляясь в адренохром, действует в организме как галлюциноген. К такому же выводу приходят Nandy с соавторами (1963), исследовавшие реакцию моноаминоксидазы в печеночных клетках под действием ДЛК и БОЛ-148.

По мнению авторов, эти препараты, угнетая моноаминоксидазу, повышают содержание в крови адренохрома путем подавления механизма, разрушающего адреналин. По данным Hoffer и Callibeck (1960), содержание адренохрома увеличивается под действием ДЛК. С другой стороны, авторы наблюдали под действием ДЛК снижение способности крови разрушать адренохром, что они связывают с угнетающим действием лизергамида на фермент, разрушающий адренохром. Авторы считают в высшей степени вероятным, что повышение содержания адренохрома под действием лизергамида усиливает дыхание и процессы обмена в тканях мозга, следствием чего может быть гиперактивность нейронов, проявляющаяся галлюцинациями. Не вызывает сомнения, что адренохром сам по себе является дизлептиком, психотомиметический эффект которого сходен с таковым мескалина и ДЛК. Osmond и Hoffer (1959), работая над химическим составом мескалина и адреналина, случайно обнаружили у себя нарушения восприятия после приема денатурированного адреналина и предположили, что это состояние вызвано промежуточным продуктом — адренохромом. Эти авторы и другие предприняли серию опытов на себе и подробно описали свои ощущения. Они также обнаружили, что в крови больных шизофренией количество адренохрома более высокое, чем у здоровых или больных неврастенией. Авторы предполагают, что в крови у больных шизофренией существует фактор, препятствующий превращению адренохрома и адренолютина в нетоксические вещества. По-видимому, это вещество — ингибитор типа тараксеина, которое выделено только от больных шизофренией. При введении его здоровым отмечается дизлептический синдром мескалинового типа.

Эта гипотеза об этиологии шизофрении наиболее современна, однако не всеми признается, поскольку до сих

пор у тараксеина не установлена формула и, кроме того, рядом авторов не подтверждены данные Hoffer о повышенном содержании адренохрома в крови больных шизофренией.

Представляют интерес исследования влияния ДЛК и бромлизергида на некоторые ферменты, в частности глутаматдегидрогеназу, участвующие в обменных процессах мозга. По данным Bradley и соавторов (1961), ДЛК в дозе 2,5 мг/кг не вызывает существенных изменений в содержании белковых сульфгидрильных групп в мозге крыс. Хотя большие дозы глутатиона влияли на изменение поведения крыс и кроликов, вызванное ДЛК, авторы не считают это доказательством того, что нарушение ферментных систем не играет роли в развитии некоторых психических заболеваний, поскольку несомненно существует какая-то разница между биохимическими изменениями, происходящими при спровоцированных ДЛК синдромах и наблюдаемыми при психических заболеваниях. Hollister (1961), изучая биохимические изменения, возникающие под влиянием ДЛК (1 мкг/кг) у здоровых людей, нашел увеличение содержания свободных жирных кислот в крови и резкое уменьшение содержания неорганического фосфора в моче. Снижение неорганического фосфора в моче напоминает таковое у больных шизофренией.

Таким образом, в результате ряда биохимических и гистохимических исследований, посвященных влиянию препаратов лизергиновой кислоты на головной мозг, обнаружены изменения, сходные по своему характеру с изменениями у больных шизофренией. Эти факты с известной осторожностью позволяют считать, что лизергиновый психоз в какой-то мере сходен с эндогенным психозом и, возможно, у них имеются какие-то общие механизмы развития некоторых психических синдромов. Исходя из этого, по-видимому, можно рассматривать лизергиновый психоз как наиболее удачную экспериментальную модель шизофрении. В свете этого несомненный интерес представляют морфологические изменения в центральной нервной системе, возникающие под влиянием лизергиновой кислоты. Экспериментальные данные в этом отношении особенно ценны в связи с тем, что мы, как правило, не располагаем морфологическими данными при шизофрении что называется «в чистом виде», поскольку большинство больных шизофренией умирают от

каких-либо тяжелых соматических заболеваний, которые вызывают определенные структурные изменения в нервных клетках. Так, попытки Б. Р. Нанейшвили и соавторов (1967) провести сравнительное морфологическое изучение головного мозга собаки, измененного под влиянием ДЛК, и мозга умершего больного шизофренией, по-видимому, нельзя считать достаточно обоснованными, поскольку упомянутый больной, помимо шизофрении, страдал и тяжелым милиарным туберкулезом.

Данные о патоморфологических изменениях, наступающих под влиянием психофармакологических средств у людей, немногочисленны, а под влиянием ДЛК вообще отсутствуют, поскольку неизвестны случаи смертельных исходов вследствие лечения этим препаратом. Кроме того, дозы препаратов ДЛК, применяемые в клинике, столь ничтожны, что не могут привести к летальному исходу. Экспериментальное изучение влияния ДЛК на головной мозг животных позволяет изучить действие препарата в чистом виде, а также интенсивность этого действия, обусловленную различными дозами и продолжительностью введения препарата.

Большое количество электрофизиологических исследований позволило выяснить наиболее чувствительные к действию ДЛК отделы мозга. Таковыми являются кора головного мозга, корковый отдел зрительного анализатора, боковое коленчатое тело, миндалины, подбугорная область, морской конек и сетчатое образование среднего мозга и ствола мозга.

Несмотря на некоторые разногласия в оценке характера влияния ДЛК на активность головного мозга, по данным элекроэнцефалографии, остается несомненным тот факт, что препарат оказывает выраженное влияние на синаптическую передачу импульсов. Эти электрофизиологические данные вызвали у морфологов интерес в первую очередь к дендритам нейронов и синаптическим образованиям. Большой интерес вызывает также и изменение самого тела нейрона и его тонких структур под влиянием ДЛК. Работы по изучению патоморфологических изменений в головном мозге под влиянием ДЛК единичны. В одной из первых работ по этому вопросу (Morselli, Zarratini, 1964) описаны явления набухания ядра и цитоплазмы нейронов и глиоцитов клеток коры и гиперхромия. У кроликов, забитых через сутки после введения препарата в дозах 0,75 мкг/кг или 0,3 мг/кг, структурные

изменения отсутствовали, что позволяет считать их вполне обратимыми.

Большой интерес представляют исследования ультраструктуры синапсов под влиянием ДЛК. В настоящее время не вызывает сомнения, что синапсы представляют собой образования, играющие важнейшую роль в процессах высшей нервной деятельности.

Аксодендрические контакты являются наиболее характерными для коры больших полушарий. В то же время синапсы на шипиках дендритов являются важнейшей формой передачи импульсов. Можно считать вполне доказанным, что аксонные разветвления контактируют с шипиками, и именно эти контакты обеспечивают межнейрональную связь (С. А. Саркисов, Н. Н. Боголепов, 1967).

По-видимому, глиоциты также принимают участие в синаптической передаче, поскольку глиальные отростки обнаруживаются в синаптической щели. Патологические изменения синапсов играют несомненную роль в развитии ряда заболеваний нервной системы (П. Е. Снесарев, 1950; А. П. Авцын, 1965; Н. Н. Боголепов, 1966, и др.).

Дендриты и синапсы наиболее чувствительны к интоксикации по сравнению с телом и ядром клетки. Они первыми вовлекаются в патологический процесс. При медленно текущих токсико-органических процессах, в частности при шизофрении, процесс дистрофии и разрушения дендритов течет в направлении с периферии протоплазматического отростка к основанию дендрита.

Изучение изменений синапсов, происходящих под влиянием сравнительно больших доз ДЛК (10 мг/кг), было проведено Н. Н. Боголеповым (1964). Автору удалось показать некоторые отличительные черты этого процесса. В то время как при дегенерации синапсов, развившейся при перерезке нервных волокон при перевязке сосудов, патологический процесс развивается главным образом в пресинаптическом отростке и незначительно в постсинаптическом. При воздействиях ДЛК наиболее заметные изменения локализуются именно в постсинаптическом отростке. Автор демонстрирует на микрофотограмме нормальный, почти совсем не измененный аксон (видны множественные четко очерченные синаптические пузырьки, четкая структура митохондрий, четкая пресинаптическая и постсинаптическая мембраны, нормальной величины синаптическая щель) и выраженные изменения в дендрите (обилие вакуолей, наполненных светлым со-

держимым, очаги просветления в митохондриях, увеличение количества мелкогранулярного материала в отростках и стволах дендритов, наличие темных митохондрий с выраженными очагами разрушения внутренней структуры, с измененными кристами).

Таким образом, патологические изменения отчетливо выражены в постсинаптических отростках. Что касается преимущественной локализации этих изменений в различных отделах нервной системы, то наиболее выраженными они были в корковых отделах анализаторов и менее в подкорковых и стволовых отделах мозга, а также в сетчатом образовании мозгового ствола.

Представляет интерес сообщение Б. Р. Нанейшвили с соавторами (1967) о влиянии токсических доз ДЛК на головной мозг. Авторы исследовали ультраструктурные изменения центральной нервной системы собаки, которой было введено 0,8 мг ДЛК. Эта доза почти в 60 раз превосходит дозу, вызывающую галлюцинации у человека. Через 20 мин после введения препарата у собаки возникло выраженное моторное возбуждение, которое затем сменялось периодами угнетения и сонливости, дрожью тела. Спустя 2 ч собака была забита введением в полость сердца наркозного эфира.

В коре головного мозга обращала на себя внимание выраженная гиперхромия клеток и их ядер. Клетки были набухшие, ядра несколько сморщены, содержали вакуоли. Дендриты также были набухшие, огрубевшие, с выраженной извитостью. Реже встречались сморщенные нервные клетки.

Эти патоморфологические изменения были наиболее выражены в лобных и височных областях коры мозга, а также в участках коры мозжечка и зрительного бугра.

При электронномикроскопическом исследовании участков коры лобных долей в цитоплазме и аксоплазме нейронов встречалось большое количество митохондрий с измененным матриксом (темные и светлые места, отмечалось и набухание митохондрий).

Аксоплазма миелиновых волокон была насыщена фибриллярными структурами, содержала большое количество митохондрий и вакуолей. В цитоплазме некоторых нейронов содержалось большое количество рибосом. Хроматин ядра был неравномерно распределен и располагался главным образом по периферии.

По мнению авторов, при оценке электронномикроскопических данных необходимо иметь в виду наличие структурных изменений аутолитического характера: огрубение и утолщение цитоплазматических мембран, просветление центральной части ядра и скопление хроматина по периферии, разволокнение и расщепление миелиновых волокон с полным распадом аксоплазмы при сохранности синаптических пузырьков и мембран.

Однако морфологические различия аутолитических и дистрофических процессов на электронномикроскопическом уровне очень мало освещены в специальной литературе и требуют своей дальнейшей разработки. Также отсутствуют какие-либо данные о характере компенсаторных реакций нервной ткани под влиянием ДЛК, являющихся морфологическим отражением процесса обратимости. Наиболее глубокое морфологическое исследование с помощью световой микроскопии влияния ДЛК на головной мозг представлено в диссертации Э. Н. Поповой (1968). Головной мозг крыс исследовали через 1 ч после введения ДЛК в дозе 1 мг/кг, вызывающей у животных возбуждение и усиление двигательной активности.

При микроскопическом исследовании были обнаружены следующие структурные изменения в центральной нервной системе: 1) увеличение объема ядра нейрона, активация внутриядерной зернистости, эмиссия ядрышковых глыбок; 2) набухание клеточного тела, растворение глыбок базофильного вещества, гидропические изменения в цитоплазме различной степени выраженности, гиперхромное окрашивание цитоплазмы; 3) уменьшение числа шипиков на дендритах, гипертрофия шипиков, образование вздутий и утолщений по ходу дендрита; 4) гиперимпрегнация синапсов, увеличение числа импрегнируемых синапсов и увеличение их размеров.

Увеличение импрегнируемых синапсов наблюдалось в коре зрительного и слухового анализаторов, увеличение размеров синапсов в сочетании с их гиперимпрегнацией — в подбугорной области, зрительном бугре и особенно в сетчатом образовании мозгового ствола. Эти изменения синапсов сочетались с умеренными изменениями тела клетки и дендритов нейронов, что позволило автору оценивать их как морфологическое выражение усиления синаптической проводимости. Подобные же морфологические изменения в морском коньке и некоторых ядрах

миндалины автор также оценивает как усиление функциональной активности нейронов этих отделов мозга. В отношении сетчатого образования мозга автор считает, что ДЛК также оказывает преимущественно возбуждающее действие, поскольку морфологически здесь также наблюдались увеличение размеров синапсов и их гиперимпрегнация при измененной структуре дендритов нейронов.

При увеличении дозы препарата до 5 мг/кг также отмечались изменения нейронов, дендритной системы и синапсов, особенно в зрительном бугре, где увеличилось число импрегнированных синапсов и встречались крупные резко импрегнированные синапсы. Усиливались структурные изменения в подбугорной области. В остальных отделах мозга характер структурных изменений не отличался от такового при дозе 1 мг/кг.

По мнению Э. Н. Поповой, ДЛК обладает широким спектром действия на различные структуры нейрона и межнейрональных связей, причем наиболее чувствительными к препарату являются синапсы. Подчеркивая чувствительность синапсов к ДЛК, она считает, что психотомиметический эффект препарата объясняется воздействием его не только на синапсы, но и на тело нейрона. Не вызывает сомнения, что патоморфологические изменения нейронов под влиянием ДЛК связаны с влиянием препарата на ферментные системы, медиаторы и гормоны, что подтверждается данными электронномикроскопического исследования (изменения митохондрий, рибосом и других ультраструктур клетки).

Анализ данных литературы по морфологии центральной нервной системы под влиянием ДЛК позволяет выделить следующие четыре направления в изучении этого вопроса: 1) топография преимущественного действия препарата на те или иные отделы мозга; 2) характер действия препарата, проявляющийся в определенных изменениях гистологической картины; 3) интенсивность действия препарата, обусловленная дозировкой; 4) течение морфологических изменений во времени.

Большинство морфологических исследований проведено в первых двух направлениях. Что касается 3-го и 4-го направлений, то специальные работы по этим вопросам отсутствуют в литературе. Особенно слабо освещены изменения в процессе интоксикации ДЛК и почти полностью отсутствуют исследования по обратимости

этого процесса. Изучение обратимости морфологических изменений, вызванных ДЛК, тесно сопряжено с вопросами компенсаторных реакций со стороны центральной нервной системы, которые хорошо изучены советскими исследователями при ряде патологических состояний (А. И. Струков, С. К. Лапин, 1956; А. И. Струков и др., 1960; Э. Н. Попова, 1968). Данные относительно морфологии компенсаторных реакций нервной ткани под влиянием ДЛК в литературе вообще отсутствуют. Проблема обратимости процесса лизергиновой интоксикации представляется нам особым и очень важным направлением в исследовании влияния ДЛК на головной мозг.

Изучение этой проблемы на морфологическом уровне позволило бы подойти к решению вопроса о безопасности и обоснованности столь широкого за рубежом применения препарата при лечении многих психических заболеваний. Кроме того, в литературе мы не нашли работ, освещающих в морфологическом аспекте вопрос купирования лизергинового психоза различными антагонистами ДЛК. Исследования в этом направлении необходимы для определения наиболее эффективных антидотов ДЛК не только в клиническом, но и в морфологическом аспекте.

# ГЛАВА III

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛИЗЕРГАМИДА

На основании всестороннего изучения особенностей действия лизергиновой кислоты и ее производных на человека и экспериментальных животных установлено, что наиболее выраженный психотомиметический эффект вызывает диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК). Продолжительность его действия колеблется от одного до нескольких часов после однократного приема препарата. Как правило, наблюдается продолжительное последействие ДЛК в течение 8—12 ч и в ряде случаев до суток. Длительность психотических нарушений, по-видимому, зависит от индивидуальных особенностей организма и дозы вводимого препарата.

Отклонения во всех сферах психической деятельности, возникающие у человека при введении ДЛК, напоминают острое психотическое состояние с яркими чувственными галлюцинациями, бредоподобными идеями и нарушением волевой деятельности. В связи с этим лизергамид является тем препаратом, который за последние 10 — 15 лет в основном используется для моделирования психоза.

Экспериментально-клинические исследования по изучению психотомиметического эффекта ДЛК довольно многочисленны, чего нельзя сказать о малочисленных экспериментально-морфологических исследованиях, недостаточно освещающих те стороны проблемы, которые представляют наибольший интерес как для теоретической, так и для практической психиатрии. Эти работы посвящены изучению главным образом эффекта однократного введения лизергиновой кислоты и ее производных (острого психотического состояния) в то время как в психиатрической практике мы имеем дело, как правило, с длительно текущими или хроническими психозами. Поэтому для клинической психиатрии наибольший интерес представляют исследования по изучению лизергиновой интоксикации в длительном эксперименте, позволяющие проследить динамику и этапность возникающих

Рис. 2. Схема разрезов головного мозга крысы.

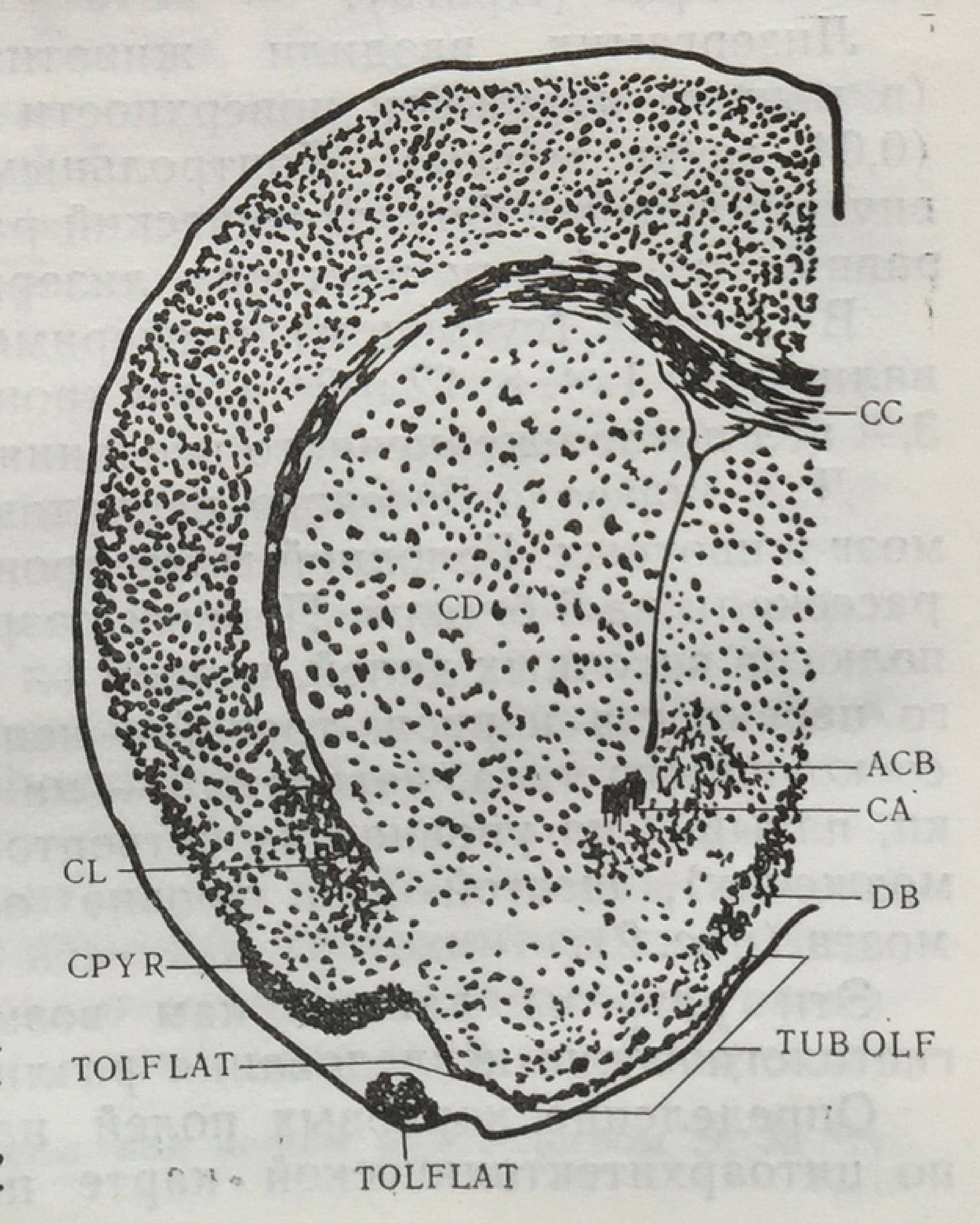



Рис. 3. Фронтальный разрез на уровне полюсов височных долей мозга крысы (по Бурешу).

ACB—nucleus accumbens septi; CA—commissura anterior; CD—nucleus caudatus; CL—claustrum; CPYR—cortex pyriformis; DB—nucleus fasciculi diagonalis (Broca); TOLFLAT—tractus olfactorius lateralis, TUBOLF—tuberculum olfactorium; V—ventriculus lateralis.

изменений. С другой стороны, морфологические исследования головного мозга при хронической лизергиновой интоксикации представляют интерес также в связи с хорошо известным фактом лизергиновой наркомании, развивающейся у лиц, длительно принимающих препараты лизергиновой кислоты.

Нами проведено несколько серий опытов по изучению морфологических изменений в головном мозге как при однократном, так и при длительном введении животным ДЛК.

Одновременно нас интересовало также, насколько длительно и стойко выражены эти изменения после прекращения введения препарата как в остром опыте, так и в хроническом. Поэтому часть подопытных животных была забита методом декапитации не сразу после окончания острого или хронического эксперимента, а в периоды через 1—4 нед после окончания введения лизергамида (т. е. соответственно через те сроки, в течение которых проводилось введение препарата).

Мы испытывали лизергамид, представляющий собой D-виннокислую соль диэтиламида D-лизергиновой кислоты производства объединенных фармацевтических заводов «Спофа» (Прага).

Лизергамид вводили животным внутримышечно (в мышцы наружной поверхности бедра) в дозе 40 мкг (0,04 мг/кг массы). Контрольным животным вводили внутримышечно физиологический раствор в количествах, равных по объему раствору лизергамида.

В остром (суточном) эксперименте животных забивали через 1, 4, 8, 12 и 24 ч, а в хроническом — через 1, 2, 3, 4 нед после ежедневного введения лизергамида.

Для морфологического исследования брали головной мозг животных. Головной мозг фронтальными разрезами рассекали на 6 блоков. Первый разрез проходил впереди полюсов височных долей, второй — на уровне зрительного перекреста нервов, третий — непосредственно позади сосковидного тела, четвертый — на уровне задней спайки, пятый — на уровне дна четвертого желудочка (через мозжечок), шестой — на уровне олив продолговатого мозга (рис. 2).

Эти разрезы давали нам возможность проводить гистологические исследования различных отделов коры.

Определение корковых полей нами осуществлялось по цитоархитектонической карте полей мозга крысы,

| | | |
|---|---|---|
| 1. Лобное поле | Заднее лобное заднее<br>заднее лобное переднее<br>(по В. М. Святухиной) | Поля 8, 10<br>(по Craigie) |
| 2. Теменно-височное поле | Переднее теменное верхнее<br>переднее теменное среднее<br>переднее теменное нижнее<br>(по В. М. Святухиной) | Поля 3, 4, 40<br>(по Craigie) |
| 3. Затылочное поле | Затылочное центральное<br>затылочное наружное<br>(по В. М. Святухиной) | Поля 17, 18<br>(по Craigie) |

разработанной Craigie (1925) и сверенной с данными В. М. Святухиной (1959, 1962) и Krieg (1964).

Кроме того, фронтальные разрезы давали возможность проводить гистологические исследования следующих подкорковых образований: хвостатого и чечевицеобразных ядер, зрительного бугра (передне-боковая, медиальная и задняя группы ядер), подбугорной области (передняя и задняя группы ядер), моста, бокового и медиального коленчатых тел, мозжечка (в том числе и зубчатого ядра) и продолговатого мозга. При определении расположения тех или иных структурных образований использованы данные, взятые из атласов мозга крыс (М. Буреш и др., 1962; Craigie, 1925).

Рабочие схемы, соответствующие основным разрезам, представлены на рис. 3, 4, 5.

Из внутренних органов исследовали легкие, сердце, печень, почки. После проведения соответствующей фиксации и заливки кусочков использовали следующие гистологические методики: окраску гематоксилин-эозином, комплексный метод Снесарева, метод Ниссля, метод Кахаля для выявления астроцитов, метод Мийагава — Александровской на микро- и олигодендроглиоциты, импрегнацию по методу Бильшовского для выявления нейрофибрилл, импрегнации по методу Гольджи и Гольджи — Дейнека. Проводили гистохимические реакции на РНК по Браше, на ДНК по Фельгену — Шиффу и окраску галлоцианином.

В эксперименте с длительным введением лизергамида (на 1-й и 4-й неделе) с помощью гистохимических и микроспектрофотометрического методов исследовали основные окислительные ферменты[1]. Для этой цели вырезали

[1] Исследования проведены под нашим руководством Э. Х. Чудиной (1972).

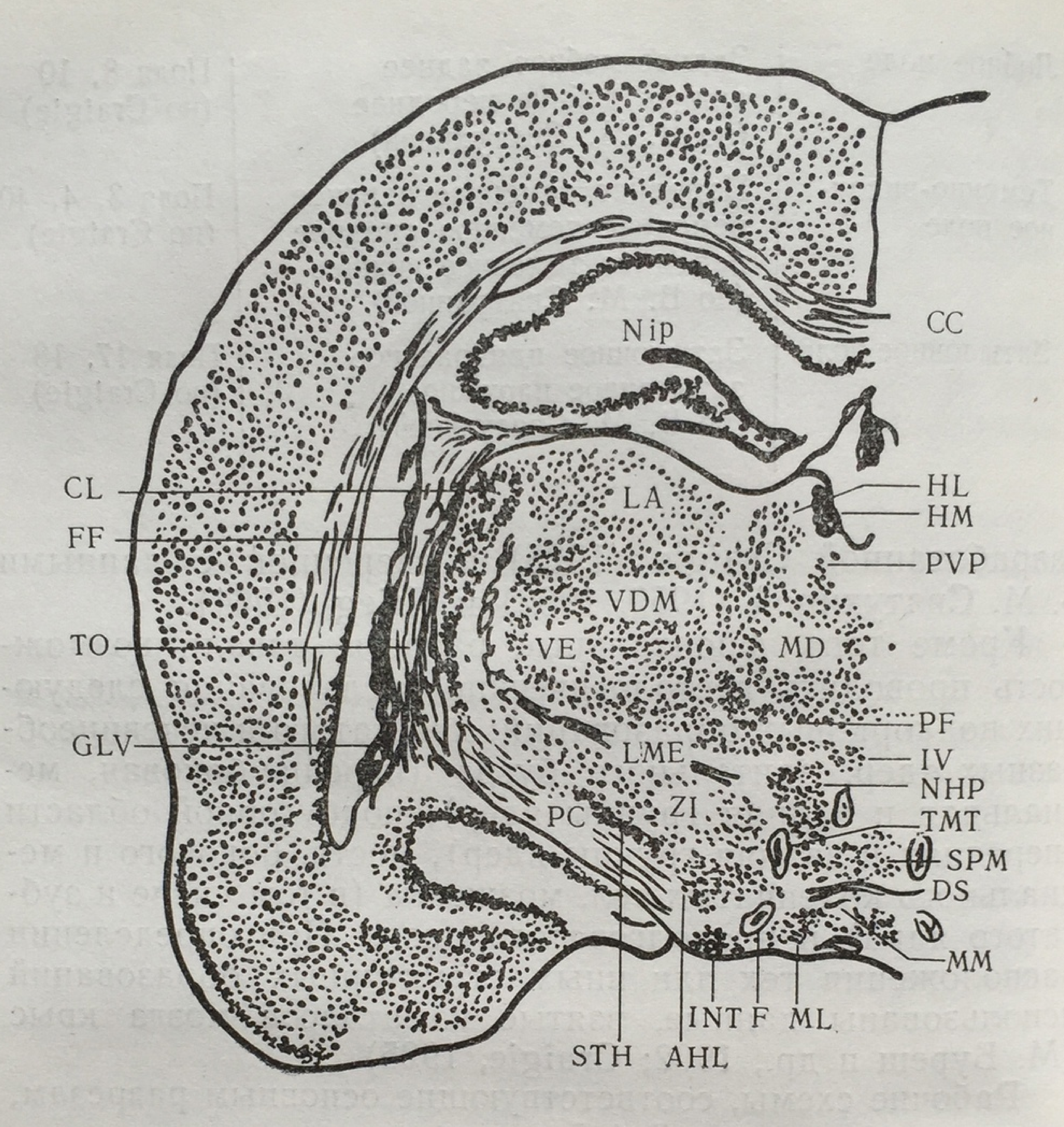



Рис. 4. Фронтальный разрез на уровне мамиллярных тел (по Бурешу).

AHL—areahypothalamica lateralis; DS—decussatio supramammilaris; FF—fimbria fornicis; GL—corpus geniculatum laterale; GLV—corpus geniculatum laterale, pars ventralis; HIP—hippocampus; HL—nucleus habenulae lateralis; HM—nucleus habenulae medialis; IV—nucleus interventralis; LA—nucleus lateralis anterior; LME—lamina medialis externa; MD—nucleus mediodorsalis; ML—nucleus mammilaris lateralis; MM—nucleus mammilaris medialis; NHP—nucleus hypothalamicus posterior; PC—pedunculus cerebri; PF—nucleus parafascicularis; PVP—nucleus paraventricularis posterior; SPM—nucleus spramammilaris; SMH—nucleus subthalamicus; TMT—tractus mammilo-thalamicus; VDM—nucleus ventralis pars dorsomedialis; VE—nucleus ventralis thalami; ZI—zona incerta.

кусочки мозга из двигательно-чувствительной области коры крысы. На срезах нефиксированной ткани, приготовленных в криостате, выявляли активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ), цитоплазматической α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГН) по Rubinstein с соавторами (1962), митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Nachlas с соавторами (1957). Сравнительное исследование активности ферментов в срезах одинаковой толщи-

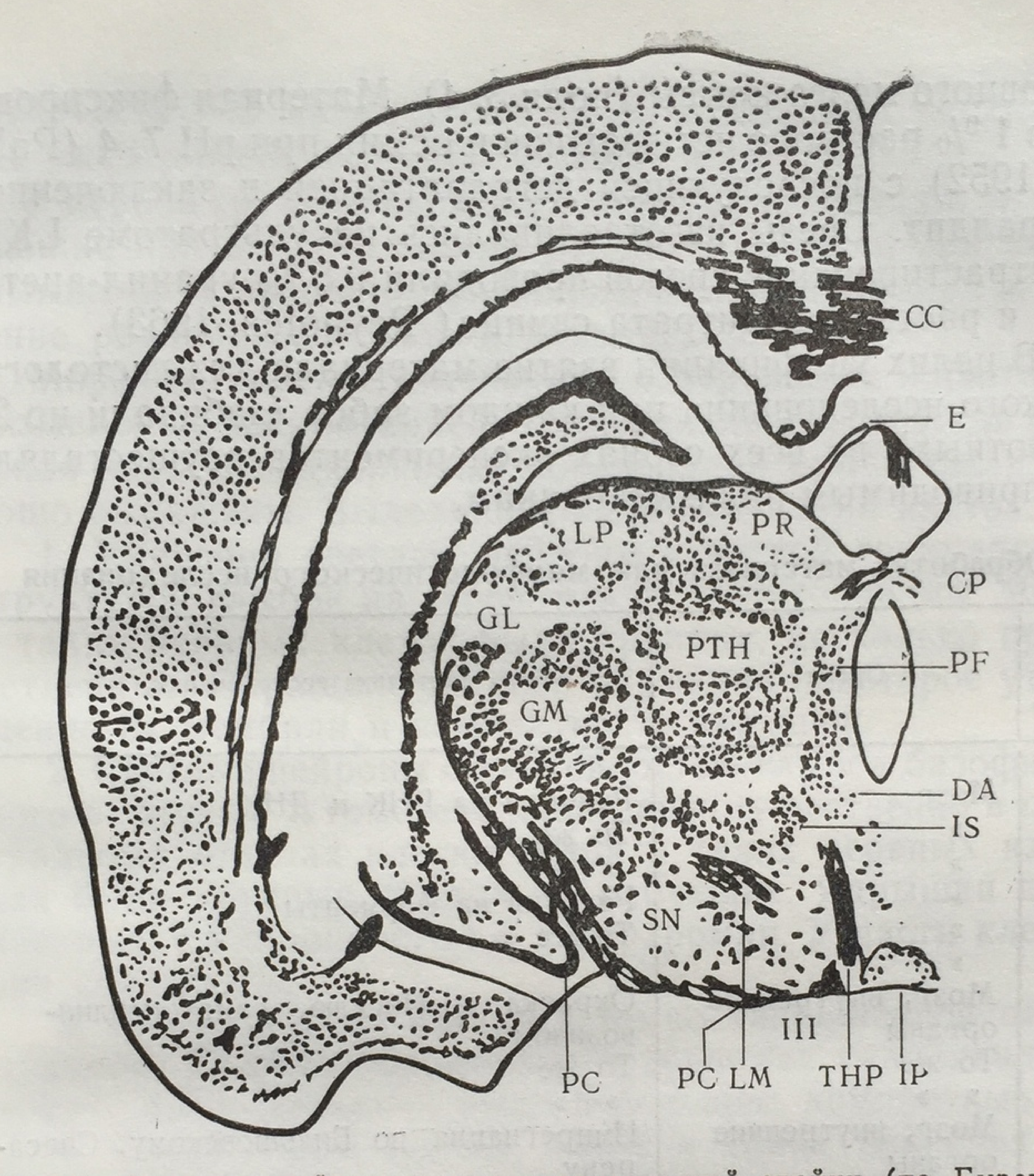



Рис. 5. Фронтальный разрез на уровне задней спайки (по Бурешу).

CC—corpus collosum; CP—commissura posterior; DA—nucleus Darkschewitsch; E—epiphysis; GL—corpus geniculatum laterale; GM—corpus geniculatum mediale; IP—nucleus interpedunculakis; IS—nucleus interstitialis; LM—lemniscus medialis; LP—nucleus lateralis posterior; PC—pedunculus cerebri; PF—nucleus parafascicularis; PR—praetectum; PTH—nucleus posterior thalami; SN—substantia nigra; THP—tractus habenulo-peduncularis.

ны проводили на сканнирующем микроспектрофотометре Центральной патологоанатомической лаборатории института морфологии человека АМН СССР (Г. Г. Автандилов и соавт., 1970, 1973).

Кроме того, при однократном и длительном введении лизергамида и длительном введении лизергамида в сочетании с галоперидолом выборочно (на 1-й и 4-й неделе) проводили электронномикроскопическое исследование[1] кусочков из двигательно-чувствительной области коры

[1] Исследования проведены совместно с В. С. Воробьевым (1971).

головного мозга крысы (поля 3, 4). Материал фиксировали в 1 % растворе четырехокиси осмия при pH 7, 4 (Palade, 1952) с последующей дегидратацией и заключением в аралдит. Срезы изготавливались на ультратоме LKB. Контрастирование срезов проводили 0,5 % уранил-ацетатом и раствором цитрата свинца ( Reynolds, 1963).

В целях унификации взятие материала для гистологического исследования при каждом забое (забивали по 25 животных) во всех сериях экспериментов осуществляли по приводимым ниже методикам.

**Обработка материала для морфологического исследования**

| Номер крысы[1] | Орган | Методика исследования |
|---|---|---|
| 1 | Мозг | Реакция на РНК и ДНК |
| 2 | » | То же |
| 3 | » | » » |
| 4 | » | Реакция на ферменты |
| 5 | » | То же |
| 6 | » | » » |
| 7 | Мозг, внутренние органы | Окраска по Нисслю, гематоксилин-эозином |
| 8 | То же | То же |
| 9 | » » | » » |
| 10 | Мозг, внутренние органы | Импрегнация по Бильшовскому, Снесареву |
| 11 | То же | То же |
| 12 | » » | » » |
| 13 | Мозг | Импрегнация по Гольджи |
| 14 | » | То же |
| 15 | » | » » |
| 16 | » | Импрегнация по Гольджи—Дейнека |
| 17 | » | То же |
| 18 | » | » » |
| 19 | » | Окраска по Мийагава—Александровской, Кахалу |
| 20 | » | То же |
| 21 | » | » » |
| 22 | » | Электронная микроскопия |
| 23 | » | То же |
| 24 | » | » » |
| 25 | » | » » |

[1] В каждой серии было 100 крыс, соответственно чему менялся и номер.

С целью изучения возможных морфологических изменений, обусловленных как методом забоя животных, так

и длительными инъекциями ДЛК, проводили контрольный эксперимент на двух группах животных.

У первой группы животных изучали изменения, возникающие при декапитации, у второй — изучали при внутримышечном введении физиологического раствора в течение различных сроков и декапитации.

**Морфологические изменения у контрольных животных, вызываемые декапитацией.** Тинкториальные свойства нейронов коры и подкорковых образований крысы были хорошо выражены. Выделяли 4 вида изменений клеток.

1. Умеренно светлые нейроны с четкой гранулярной структурой глыбок на сероватом фоне цитоплазмы. Ядра у таких нервных клеток были крупные, несколько просветленные. Обращало на себя внимание некоторое утолщение их мембран и компактность ядрышек.

2. Светлые нейроны с наклонностью глыбок базофильного вещества[1] к гомогенизации, преимущественно в центральных отделах клетки. Ядра в таких нервных клетках были крупные, несколько набухшие. Ядрышки компактные, с наклонностью к гиперхромии. У части клеток они смещались.

3. Гиперхромные клетки с темно закрашенной цитоплазмой. Глыбки базофильного вещества скапливались вокруг ядер. Ядрышки были небольшие, компактные.

4. Сморщенные клетки. Ядра в таких нейронах не различались. Отростки хорошо прослеживались.

Необходимо отметить, что гиперхромные и сморщенные клетки наблюдались во всех полях. Несколько больше их (до 2—3 в поле зрения при увеличении ×200) обнаруживалось в 8, 10 полях. Клетки второго вида были характерны для II и IV слоев, а первого — III, V и VI слоев коры. Преобладающими были нейроны первого и второго вида. Эти описания согласуются и с данными других авторов.

При гистохимическом исследовании на РНК цитоплазма нейронов коры и подкорковых образований окрашивалась в довольно интенсивный розовато-красный цвет. Зернышки РНК окрашивались в пурпурный цвет и довольно равномерно распределялись по цитоплазме. Расположение зернышек в цитоплазме совпадало с расположением глыбок базофильного вещества (тигроидного вещества).

---

[1] Тигроидное вещество, субстанция Ниссля.

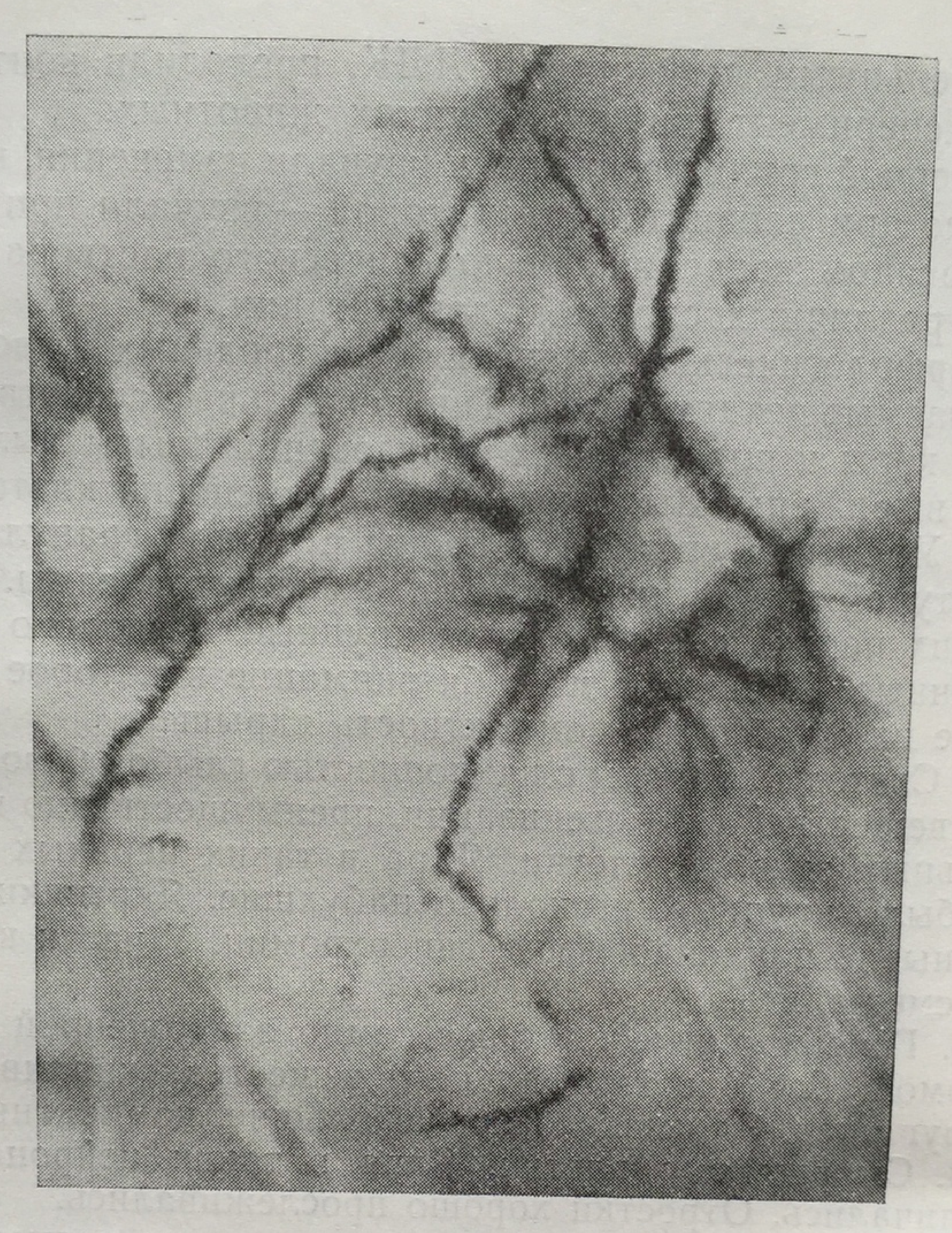


Рис. 6. Нормальное состояние дендритов пирамидной клетки коры. Большое число шипиков. Импрегнация по Гольджи. ×600.

Гистохимическое исследование на ДНК обнаружило, что глыбки ее распределены в ядре нейронов довольно равномерно. Ядра давали четкую и хорошо выраженную реакцию на ДНК. В целом интенсивность окраски глыбок ДНК была довольно однородна. Встречались отдельные нейроны, где зернышки имели большие размеры.

У крыс основным типом нейронов с длинным аксоном являются пирамидные клетки, дендриты которых покрыты большим числом шипиков (рис. 6).

При исследовании межнейрональных связей основное внимание обращали на аксо-соматические и аксо-дендритические синапсы, которые являются наиболее распространенными типами межнейрональных связей в головном мозге крыс (Э. Н. Попова, 1968).

Выявлялась некоторая закономерность в распределении синапсов: в коре преобладали синапсы аксо-дендритического типа, а в подкорковых образованиях — аксо-соматического типа. Эта особенность была отмечена Э. Н. Поповой (1968).

**Глиоциты мозга. Астроцитарная глия** была представлена умеренным числом клеток. Встречались чаще астроциты с короткими немногочисленными отростками.

**Олигодендроглиоциты** встречались в большом количестве, главным образом в белом веществе, в виде плотных форм клеток.

**Микроглиоциты** обнаруживались в очень небольшом количестве в области коры, подкорково-стволовых образований и в мозжечке в виде паукообразных клеток с вторичным разветвлением отростков.

Видимых изменений со стороны внутренних органов (сердце, печень, легкие, почки, надпочечники) не отмечалось.

**Изменения в органах крыс после длительного введения физиологического раствора.** В результате тщательного анализа данных микроскопического исследования обнаружено, что даже четырехнедельное введение физиологического раствора не вызывало каких-либо существенных изменений в нейронах и глиальных элементах головного мозга. Можно было лишь отметить некоторое усиление тинкториальных свойств нервных клеток за счет более интенсивной окраски глыбок базофильного вещества. Наблюдались набухшие клетки с центральным хроматолизом.

Со стороны внутренних органов можно было отметить наклонность отдельных клеток эпителия канальцев почек к набуханию.

В головном мозге животных обеих групп наиболее характерными и повторяющимися на всех этапах исследования были следующие изменения в нейронах: 1) гиперхроматоз и сморщивание отдельных клеток: 2) набухание тел и ядер клеток со слабо выраженной наклонностью к центральному хроматолизу.

Гиперхромные и сморщенные клетки описаны и в норме у крыс (А. И. Ойфа, 1962; А. П. Левкович-Соколова, 1967), однако не исключена возможность, что они появляются в результате забоя (травмы).

Количество гиперхромных и сморщенных нервных клеток, особенно во II, III и V слоях коры, было небольшим —

до 2—3 в поле зрения (увеличение ×600) в отдельных участках. В подкорковых образованиях их было еще меньше — 1—2 в поле зрения.

По нашему мнению, такое количество гиперхромных и сморщенных клеток превышает нормальное, что может быть связано с декапитацией.

Набухание тел и отростков нейронов III, V и VI слоев коры со слабо выраженной наклонностью к центральному хроматолизу мы отнесли к «первичному раздражению» (ретроградной дегенерации), описанному в 1892 г. Нисслем после вырывания корешков лицевого нерва. Этот вид изменений характеризуется центральным хроматолизом, набуханием тела ядра и наблюдается уже в первые часы после травматизации. Не удалось наблюдать достаточно выраженного комплекса, характерного для классического «первичного раздражения», однако для его развития не было и достаточно времени. Не отмечено выраженных изменений в структуре дендритного аппарата, а также со стороны шипиков и синапсов. По-видимому, даже при тяжелейшей, но очень кратковременно действующей травме эти образования сохраняют свои структуры.

К изменениям в головном мозге, связанным с декапитацией, следует также отнести единичные субарахноидальные кровоизлияния и венозное полнокровие в сосудах мягких оболочек и вещества мозга. К изменениям во внутренних органах следует отнести небольшие кровоизлияния между мышечными волокнами и разрыв отдельных мышечных волокон в сердце, кровоизлияния в межальвеолярных перегородках и расширение отдельных альвеол, так как, кроме декапитации, никаких других причин для возникновения этих изменений у здоровых молодых животных не было.

Набухание тел и ядер нейронов, наблюдаемое при длительном введении физиологического раствора, по-видимому, обусловлено также декапитацией.

## Патоморфологические изменения в головном мозге экспериментальных животных, наблюдаемые в течение суток после однократного введения лизергамида

На основании клинических, физиологических, в том числе электрофизиологических, данных установлено, что психотомиметическое действие лизергиновой кислоты про-

должается до тех пор, пока в организме присутствует хотя бы ничтожно малое количество препарата (Г. В. Столяров, 1964; Cohen, 1964).

Поскольку основной задачей нашего исследования являлось моделирование психоза, то нами была использована относительно небольшая доза ДЛК — 40 мкг/кг, являющаяся, согласно данным литературы, максимальной, употребляемой для лечебно-экспериментальных целей (Г. В. Столяров, 1964; Cohen, 1964).

Большинство исследователей (Н. Н. Боголепов, 1966; Б. Р. Нанейшвили, 1967; Э. Н. Попова, 1969) использовали для моделирования психоза дозы препарата, превышающие применяемые в 20, 100, 200 и более раз, вызывающие тяжелые токсические проявления и приводящие быстро к смертельному исходу. Экспериментальные исследования такого рода представляют интерес лишь для токсикологии.

Клинически установлено, что нормализация и полное восстановление нарушенных функций наступают через 12 — 24 ч после введения лизергамида (Г. В. Столяров, 1964; Cohen, 1964; Morselli, Zarattini, 1964, и др.).

Динамическое исследование головного мозга проводилось нами через 1, 4, 8, 12 и 24 ч после введения препарата.

В связи с этим сроки забоя выбраны с таким расчетом, чтобы проследить весь период активного действия препарата.

Как показали данные проведенных исследований, однократное введение лизергамида уже через час вызывало определенную реакцию со стороны нейронов головного мозга в виде набухания тела клеток, ядер, а также явлений хроматолиза. Этот тип изменений можно характеризовать как «острое набухание» (по Шпильмейеру), или «острое заболевание нервной клетки» (по Нисслю). Известно, что для этой формы изменений нервной клетки характерно равномерное набухание тела со всеми отростками, быстрое распыление и исчезновение глыбок базофильного (тигроидного) вещества. Одновременно с набуханием тела нервной клетки происходит увеличение ядра, определяющееся более отчетливо, чем набухание цитоплазмы.

Явления острого набухания нейронов достигали максимальной степени через 4 — 8 ч после введения препарата.

На основании данных гистохимического исследования можно считать, что ДЛК оказывает определенное действие на обмен РНК. Глыбки РНК гомогенизировались, особенно в периферических отделах нейронов. Отмечалась преимущественная концентрация глыбок РНК на ядерной мембране. Наиболее выраженные изменения наблюдались на 4—8 ч эксперимента, т. е. в период активного действия ДЛК.

Заслуживает внимания реакция на ДЛК глиальных элементов головного мозга, реактивность которых (особенно астро- и олигодендроглии) достигала выраженной степени именно в те сроки, когда изменения со стороны нейронов были представлены наиболее часто. Ядра астроцитов набухали, выявлялись отчетливее их отростки. Все это свидетельствовало об усилении функциональной активности этих клеточных элементов. В конце эксперимента отмечалось появление небольшого числа дренажных олигодендроглиоцитов.

Определенного внимания заслуживает также реакция сосудов и мозговых оболочек.

На 4-м часу эксперимента появлялись первые признаки изменений со стороны мягких мозговых оболочек в виде умеренного набухания местных клеточных элементов и слабо выраженной отечности соединительнотканных волокон. Эти изменения достигали максимальной выраженности на 8-м часу и почти полностью исчезали к 24-му часу эксперимента.

На 4-м часу после введения ДЛК отчетливо проявлялась и реакция со стороны сосудов в виде утолщения и набухания стенок артерий. На 12-м часу эксперимента наряду с этим отмечались явления плазматического пропитывания стенок сосудов. Morselli и Zarattini (1964) также наблюдали через 1—2 ч после введения препарата изменения со стороны сосудистой системы мозга: сужение артерий и расширение вен.

Важно подчеркнуть, что все изменения, наблюдаемые со стороны нейронов, глиальных элементов и сосудов, почти полностью исчезали к концу эксперимента, а именно к 24-му часу после введения препарата.

Поэтапное электронномикроскопическое исследование «острого набухания» нейронов позволило глубже проникнуть в характер этого заболевания нервных клеток.

Уже через 1 ч после введения лизергамида отмечалось заметное «водянистое» набухание цитоплазмы и свобод-

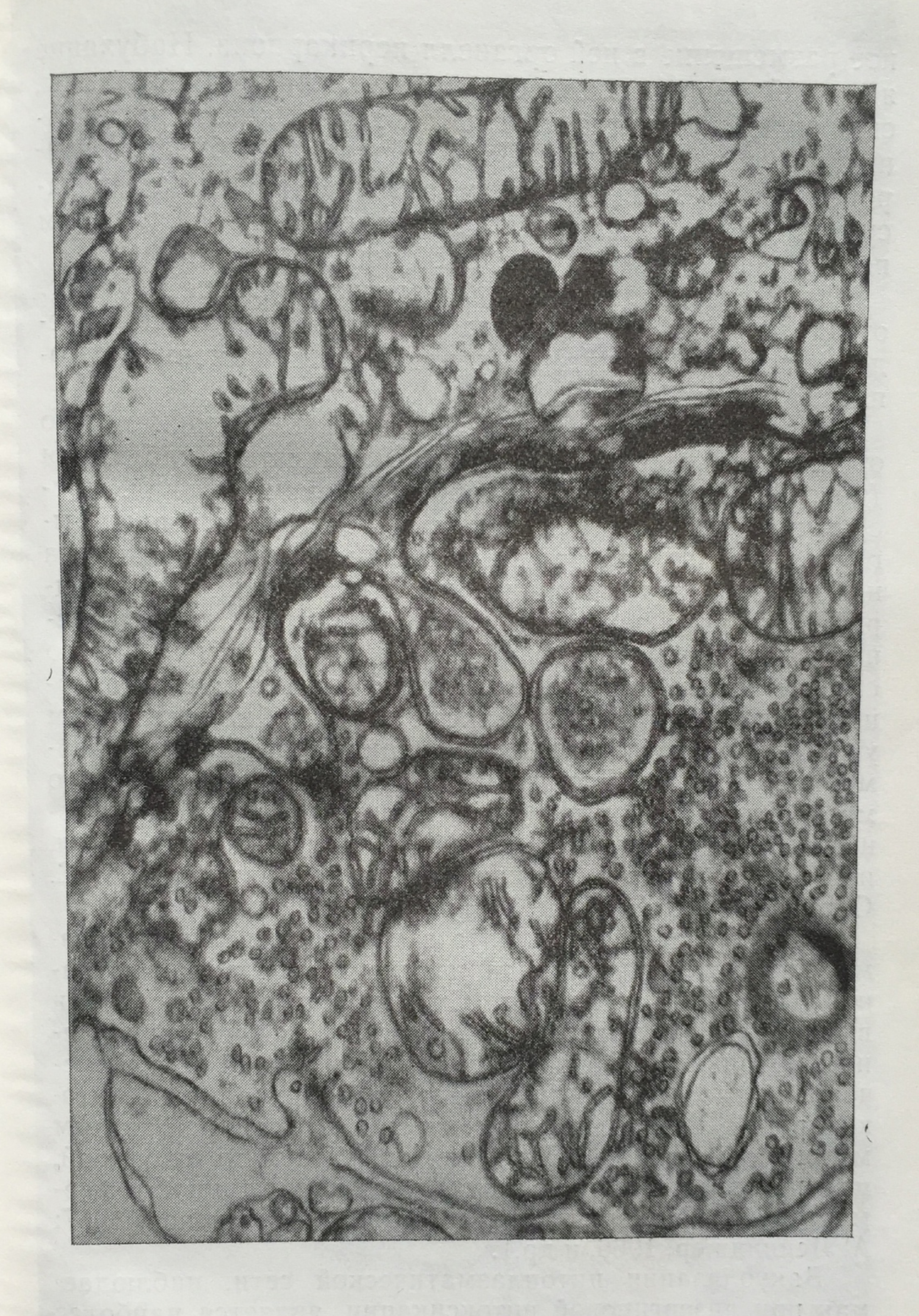


Рис. 7. Шипики ствола дендрита. Набухание митохондрий. Кора головного мозга. Двигательная область. Через 1 ч после введения лизергамида. Электронограмма. ×60 000.

ное размещение в ней органелл перикариона. Набухание ядер нейронов приводило к просветлению кариоплазмы, снижению компактности глыбок хроматина и расширению пор оболочек ядра. Процесс острого набухания нейронов достигал своего максимального уровня на 4-м часу эксперимента: ядро становилось резко просветленным по сравнению с перинуклеарной зоной цитоплазмы.

При исследовании на субклеточном уровне развитие отека нервных клеток постоянно сопровождалось определенными изменениями митохондрий и элементов цитоплазматической сети.

К наиболее ранним изменениям митохондрий можно отнести увеличение их объема в результате набухания (рис. 7). Митохондрии приобретали округлый вид, кристы укорачивались и смещались к оболочке, матрикс выглядел светлым, прозрачным. На 4-м часу эксперимента наблюдалось максимальное число набухших митохондрий. При этом не наблюдалось каких-либо деструктивных изменений митохондрий. Подобные изменения со стороны митохондрий рассматриваются как компенсаторно-приспособительные реакции на субмолекулярном уровне, сопровождающиеся усилением активности ферментов (В. В. Португалов, 1958). Существует мнение, что митохондрии, которые обычно расценивают как нормальные, находятся или в состоянии функционального покоя, или в фазе низкой функциональной активности (Д. С. Саркисов, Б. В. Втюрин, 1967).

На 8-м часу эксперимента в митохондриях цитоплазмы наблюдались два вида изменений: явление набухания (рис. 8) или сжатия. Сжатые митохондрии имели вытянутый вид, хотя у них оставались светлый, прозрачный матрикс и короткие узкие кристы. Через 12 ч встречались отдельные вытянутые гиперосмированные митохондрии с четким набором крист и электронноплотным матриксом (рис. 9). Подобные изменения митохондрий, по-видимому, связаны с усилением в них активности ферментов (В. В. Португалов, 1958; Н. Н. Боголепов, 1967; А. Ленинджер, 1966, и др.).

Вакуолизация цитоплазматической сети, наблюдаемая при лизергиновой интоксикации, является наиболее частой формой реакции клетки на многие воздействия. Вакуоли образуются в результате прямого набухания цитоплазмы (вследствие отека) или увеличения мелких пузырьков, образованных при фрагментации канальцев

Рис. 8. Ствол дендрита. Синаптические контакты большой протяженности. Набухшие митохондрии с нечеткими, размытыми контурами крист. Кора головного мозга. Двигательная область. Через 8 ч после введения лизергамида. Электронограмма. ×50 000.

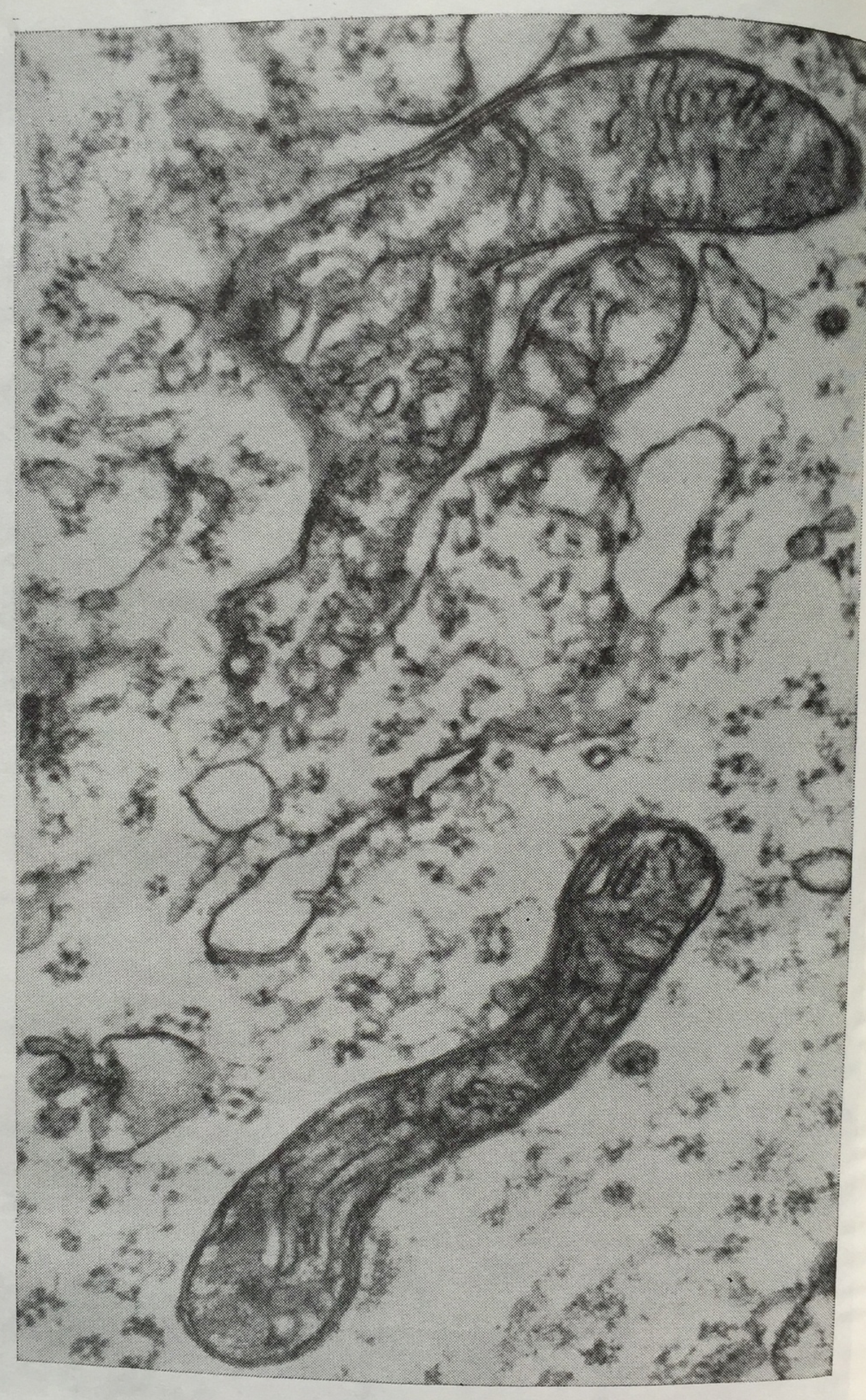


Рис. 9. Различное состояние митохондрий в перикарионе пирамидного нейрона; гиперосмированная митохондрия и митохондрия в состоянии набухания. Кора головного мозга. Двигательная область. Через 12 ч после введения лизергамида. Электронограмма. ×43 000.

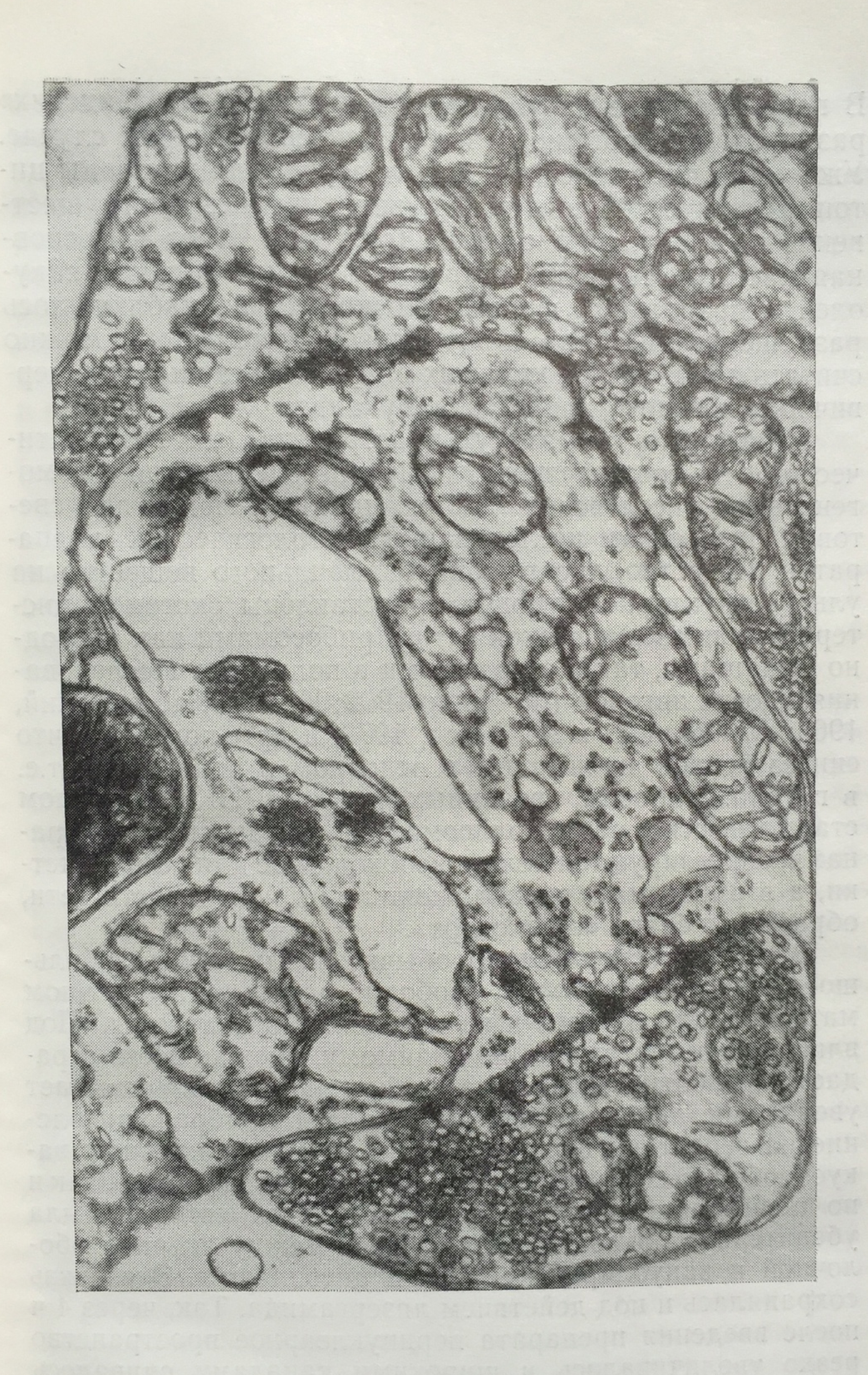


Рис. 10. Аксо-дендритические синапсы на начальных отделах дендритов. Расширение и дегрануляция цистерн эндоплазматического ретикулума в дендрите. Кора головного мозга. Двигательная область. Через 1 ч после введения лизергамида. Электронограмма. ×44 000.

В первом случае вакуоли могут достигать «гигантских» размеров, чего обычно не наблюдается во втором случае. Уже через час после введения лизергамида цистерны цитоплазматической сети резко увеличивались преимущественно в перинуклеарной зоне (рис. 10). Через 4 ч основная масса цистерн представлялась в виде крупных вакуолей неправильной формы. Поскольку не наблюдалось разрушения мембран и явлений фрагментации, можно считать образование крупных вакуолей результатом первичного, прямого процесса набухания.

Характерно, что эта ультраструктура цитоплазматической сети соответствовала картине распыления и гомогенизации нисслевских глыбок, наблюдаемой и при световом оптическом исследовании гистологических препаратов. Известно, что глыбки базофильного вещества на ультраструктурном уровне представлены системой цистерн цитоплазматической сети и рибосомами как свободно лежащими, так и связанными в полисомы. Исследования многих авторов (Ф. Крик, 1962; Ю. М. Жаботинский, 1965; А. Поликар и М. Бесси, 1970, и др.) показали, что синтез белков происходит в основном в полисомах, т.е. в группах рибосом, связанных нитью тРНК. При этом стало известно, что в полисомах, не связанных с мембранами, синтезируются белки, необходимые для самой клетки, а в рибосомах, расположенных на поверхности сети, образуется белок «на экспорт».

В наших экспериментах обычно наблюдалось небольшое количество рибосом, свободно лежащих в основном матриксе цитоплазмы и не связанных в полисомы. Под влиянием лизергамида, по-видимому, прежде всего страдает выработка белка «на экспорт», на что указывает увеличение агранулярной поверхности мембран, появление на зернистой цитоплазматической сети крупных вакуолеобразных цистерн как в перинуклеарной зоне, так и по периферии клеток. Работами многих авторов была убедительно показана тесная связь между ядерной оболочкой и вакуолярной системой цитоплазмы. Эта связь сохранялась и под действием лизергамида. Так, через 4 ч после введения препарата перинуклеарное пространство резко увеличивалось и широкими каналами сливалось с цистернами цитоплазматической сети. На 8-м часу эксперимента эти изменения были менее выражены, а через сутки состояние перинуклеарного пространства полностью нормализовались. Наблюдаемые изменения цито-

плазматической сети находились в прямой связи с феноменом хроматолиза.

Механизм растворения глыбок, вплоть до полного их исчезновения, до последного времени остается не вполне раскрытым. По данным Э. Грея (1967), на ультраструктурном уровне хроматолизу соответствует редукция зернистой цитоплазматической сети. Однако при этом речь идет, по-видимому, не об истинном уменьшении РНК, а о перераспределении ее по поверхности перикариона в виде мелких частиц (Hyden, 1964). При электронномикроскопическом исследовании феномена растворения нисслевских глыбок, вызываемого лизергиновой кислотой, мы также могли наблюдать не истинную редукцию рибосомальных и мембранных элементов зернистой цитоплазматической сети, а перераспределение их с развитием осмиофобности цитоплазматической сети, что сопровождалось интенсивной вакуолизацией цистерн и увеличением агранулярной поверхности.

Исследование глиальных элементов на электронномикроскопическом уровне выявило, что наиболее четко и постоянно реагирует на лизергиновую кислоту астроцитарная глия. Под действием лизергамида вокруг капилляров образовывались четко выраженные муфты из концевых астроцитарных ножек, отодвигая от капилляров компоненты нейропиля. Величина просвета в этих случаях, очевидно, соответствовала степени перикапиллярного отека и была связана с выраженностью процесса набухания в астроцитах (В. Ф. Матвееев, В. С. Воробьев, 1970). Олигодендроглиоциты значительно меньше реагировали на интоксикацию лизергамидом, на высоте которой отмечались лишь незначительные признаки набухания их тел. Также незначительно была выражена реактивность микроглии, проявляясь на высоте эффекта некоторым увеличением просвета мембранных структур.

Представляет интерес реакция сосудов на лизергиновую интоксикацию. Morselli и Zarattini (1964) наблюдали под влиянием лизергиновой кислоты сужение артерий и расширение вен головного мозга. Проведенное нами электронномикроскопическое исследование капилляров коры головного мозга выявило следующие изменения: расширение просвета капилляров, сужение, удлинение тел эндотелиальных клеток, которые выглядели узкими полосами на базальной мембране. В цитоплазме эндотелиальных клеток наблюдалось перераспределение вези-

кул: резкое уменьшение в цитоплазме микропиноцитозных пузырьков и концентрация крупных пиноцитозных везикул в плазмолемме. Такое перераспределение везукул, возможно, вызвано слиянием микропиноцитозных пузырьков с плазмолеммой в связи с резким увеличением поверхности последней (В. А. Шахламов, 1969, 1971).

На протяжении всего эксперимента отмечена определенная динамика межнейрональных связей, преимущественно в нейронах коры и ближайших подкорковых образований (зрительный бугор, подбугорная область, полосатое тело).

В первые часы эксперимента, когда клинически наблюдалось наиболее выраженное действие лизергамида, установлено выраженное набухание дендритов, особенно апикального, и уменьшение числа выявляемых шипиков. В то же время значительно увеличивалось число синапсов, особенно аксо-соматического типа, т.е. обнаружены противоположные соотношения между состоянием дендритного аппарата и синаптическими образованиями. При нормализации процесса наблюдалась обратная картина: уменьшалось число синапсов, увеличивалось число шипиков на дендритах. В отношении протоплазматических образований дендритов (шипиков) мы склонны считать, что их исчезновение под влиянием лизергиновой интоксикации связано не с их гибелью, а с нарушением процесса импрегнации в результате набухания дендритов, поскольку состояние их нормализовывалось после прекращения действия ДЛК. Особый интерес представляет исследование межнейрональных связей на электронномикроскопическом уровне.

Н. Н. Боголепов (1966) после введения крысам большой дозы ДЛК (10 мкг/кг) отмечал, что в коре мозга пресинаптическая часть синаптических контактов сохраняла четкий контур, синаптические пузырьки были хорошо различимы. Изменения были более заметны и в постсинаптическом отростке, преимущественно аксо-дендритических синапсов. В дендрите определялись вакуоли различного размера с более заметным скоплением вакуолей в области аксо-дендритического контакта. Выявлялись также нарушения в структуре митохондрий.

Заметим, что электронная микроскопия внутриклеточных структур, обеспечивающих межнейрональные связи, позволяет выявить наиболее ранние изменения при действии на нервную клетку различных повреждающих фак-

торов. Поскольку чувствительность этих структур к последним крайне высока, методы световой микроскопии обычно выявляют заметные изменения только при грубой поломке синаптического аппарата. В то же время при наблюдаемых нередко в клинике глубоких функциональных нарушениях находят нормальную структуру синапсов с помощью светооптического исследования («функциональная асинапсия» по Н. И. Гращенкову).

Под влиянием лизергамида на начальных этапах эксперимента отмечалось значительное увеличение числа выявляемых синапсов. На контактирующих поверхностях нервной клетки и примыкающего к ней окончания аксона выявлялось по нескольку синаптических утолщений (до 3, 4), одно из которых отличалось повышенной электронной плотностью составляющих элементов. С пресинаптической мембраной в этих случаях соприкасалось сразу несколько синаптических пузырьков повышенной осмиофильности. Эти изменения синапсов свидетельствовали о повышении межнейрональной активности, поскольку по мнению Eccles (1964), передача возбуждения легче осуществляется с помощью нескольких небольших синапсов, нежели одного крупного.

В пресинаптических мешочках нередко встречались митохондрии с разрывами оболочки и выходом в образовавшийся просвет своеобразных пузырьков, напоминающих синаптические. Такие картины наблюдались нами довольно часто в синаптических образованиях повышенной активности.

Лизергиновая интоксикация вызывала повышение активности синапсов на тонких концевых разветвлениях дендритов (рис. 11). Одновременно наблюдалось уменьшение выявляемых шипиков. Шипики в таких случаях представлялись укороченными, с широким основанием, толстой ножкой и крупной округлой головкой. На поверхности шипиков или вовсе не имелось синаптических образований, или имелись единичные, точечные. Нормализация ультраструктур, обеспечивающих межнейрональную связь, отмечалась через 12—14 ч после введения лизергамида.

Б. Р. Нанейшвили (1967), исследуя состояние синаптических образований и дендритного аппарата нейронов с применением методов световой и электронной микроскопии, установил, что изменение дендритов и межнейрональных связей более резко выступает в лобной и заты-

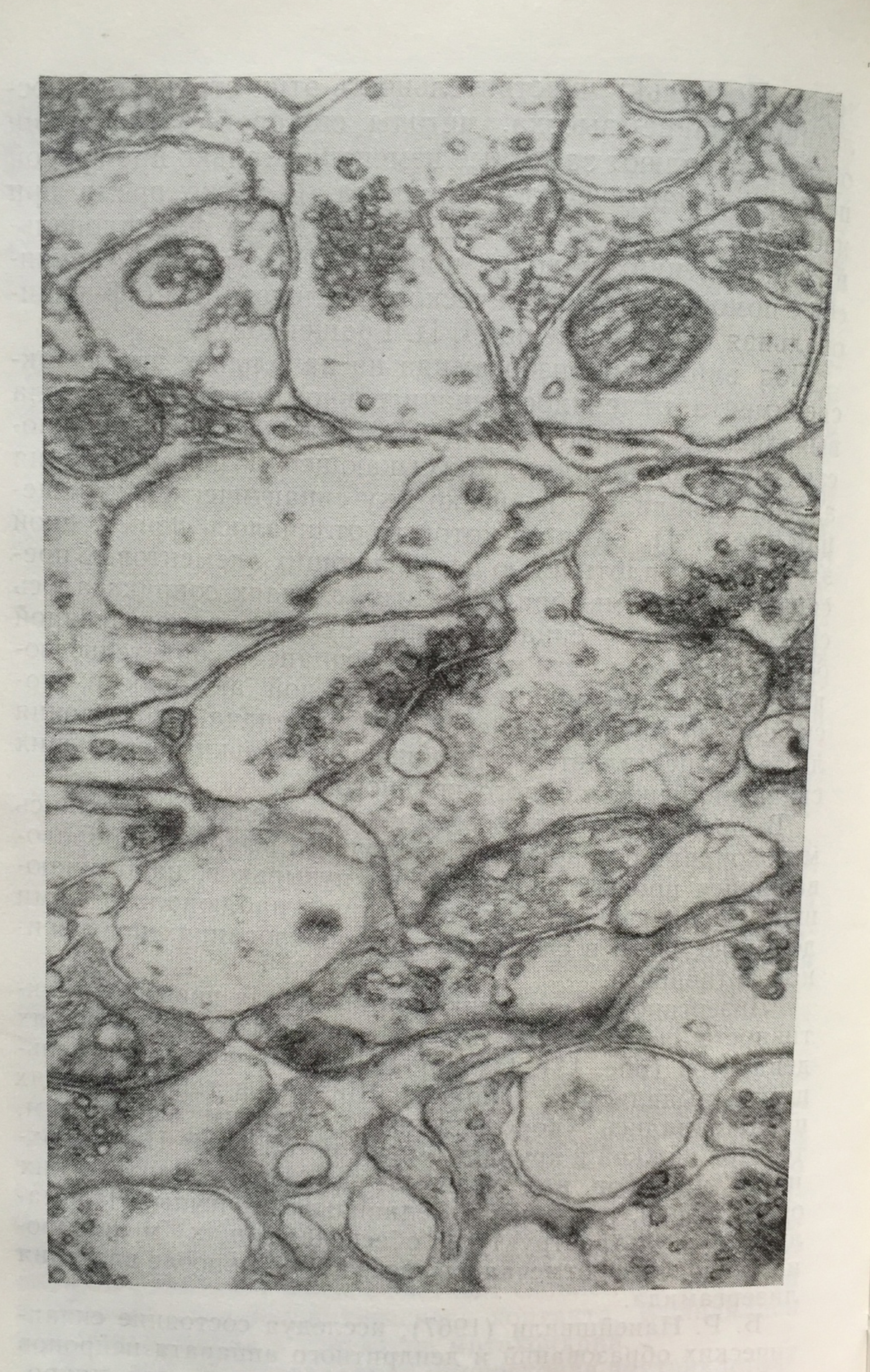


Рис. 11. Нейропиль I—II слоев. Многочисленные аксо-дендритические синапсы через 12 ч после введения лизергамида. Кора головного мозга. Двигательная область. Электронограмма. ×42 000.

лочной областях коры мозга и в некоторых ядрах зрительного бугра. Согласно данным, полученным Э. Н. Поповой (1968), межнейрональные связи прежде всего изменяются в нейронах хвостатого ядра, зрительной и слуховой областях коры, подбугорной области и отдельных ядрах зрительного бугра.

Исследования, проведенные Н. Н. Боголеповым (1966), свидетельствуют о том, что ультраструктурные изменения постсинаптического отростка более выражены в зрительной и двигательной областях коры.

Некоторую несогласованность этих данных, по-видимому, следует отнести за счет различных условий опыта, доз препарата и сроков наблюдения.

Подводя итог, можно констатировать, что все авторы отмечают преимущественное поражение в теменно-височных и затылочных областях коры и ближайших подкорковых узлах (зрительный бугор, подбугорная область и полосатое тело).

Особый интерес представляет обратимость наблюдаемых в нейронах изменений, вызванных однократным введением ДЛК. Как мы указывали, уже через 12 ч после введения препарата явления острого набухания нейронов стали уменьшаться и через сутки нервные клетки приняли свой обычный вид. Лишь в отдельных нейронах III—V слоев коры двигательно-чувствительной области можно было отметить наклонность к гиперхроматозу, что наблюдалось и в контрольной группе животных.

Результаты наших исследований согласуются с данными Morselli и Zarattini (1964), которые не отметили выраженных структурных изменений нейронов у кроликов, забитых через сутки после введения ДЛК. Кроме того, нормализация реакции на РНК и межнейрональных связей дает основание считать, что изменения, вызываемые в нейронах однократным введением лизергамида, полностью обратимы.

## Патоморфологические изменения в головном мозге при длительной интоксикации лизергамидом

Исследования, описываемые в настоящем разделе, представляют определенный интерес в связи с тем, что экспериментальный психоз продолжался длительное время. Это дало возможность не только наблюдать в динамике за изменениями в поведении животных с нараста-

Таблица 1

**Периоды действия лизергамида**

| Период | Через какой промежуток времени появляется | Продолжительность | Характерные симптомы |
|---|---|---|---|
| Латентный | 5—6 мин | 10 мин | Усиленно трут мордочку передними лапами, чихают |
| Предвестников | 10 мин | 5 мин | Появляется беспокойство, начинают быстрее передвигаться по клетке, усиливаются пищевые рефлексы (начинают быстро грызть пищу). Повышаются мышечный тонус и половые рефлексы, о чем можно судить по напряженно вытянутому хвосту. Усиливается двигательная активность |
| Выраженного действия | 15—20 мин | 15 мин | Постепенно нарастает двигательное возбуждение. Животные беспорядочно, скачками мечутся по клетке, лезут по стенкам наверх, срываются, падают. Временами встают на задние лапы и как бы к чему-то прислушиваются, затем неожиданно отскакивают в сторону, как при опасности. Теряют чувство пространства. Не различают края стола и падают. Обостряются реакции на внешние раздражители |
| Нормализации | 30—45 мин | $1^1/_2$—2 ч | Двигательная активность постепенно снижается. Временами к чему-то прислушиваются, усиленно грызут пищу, вступают в драку. Принимают позу «клубка» и сидят в полудремотном состоянии. На внешние раздражители бурно реагируют |

нием длительности затравки, но и провести некоторые сопоставления этих данных с данными патоморфологических исследований.

В поведении животных под действием лизергамида можно было выделить 4 периода: латентный, период предвестников, период выраженного действия, нормализация поведения (табл. 1).

Первые признаки действия лизергамида выражались в беспокойстве животных, усилении безусловных рефлексов (пищевого и полового) и нарастании двигательного возбуждения. В период выраженного действия лизергамида поведение животных настолько менялось, что этот период условно можно назвать «психотическим». Двигательное возбуждение носило хаотический характер, животные теряли пространственную ориентировку, натыкались друг на друга, падали. Временами они к чему-то прислушивались и, как бы почувствовав опасность, резко отскакивали в сторону. Эти изменения в поведении крыс значительно отличались от нарушений, вызываемых действием известных нам психотропных и нейротропных препаратов, и, по-видимому, отражали специфику «психотропного» действия ДЛК на животных.

Начиная с 3-го дня эксперимента значительно укорачивался латентный период: сразу после инъекции животные начинали усиленно тереть мордочку лапами и чихать.

Некоторая вялость, сонливость наблюдались в течение 3—5 ч после однократного введения препарата. При повторном введении лизергамида эти явления становились более выраженными.

На 7-й день эксперимента вялость и малоподвижность животных, наблюдающиеся на первой неделе в виде кратковременных периодов как своеобразная реакция последействия лизергамида, стали более продолжительными.

Бо́льшую часть времени животные находились в полудремотном состоянии, из которого довольно легко выходили при действии внешних раздражителей (резкий стук, прикосновение). Возбуждение каждый раз наступало лишь непосредственно после введения лизергамида. Животные становились менее опрятными, их шерстка принимала сероватый оттенок. Выраженная степень вялости и малоподвижности наблюдалась к 28-му дню эксперимента.

Постепенно развивались явления токсикоза. Своеобразие его заключалось в том, что у крыс выявлялся синдром, который условно можно назвать абстинентным. Тонус мышц постепенно снижался так, что к последней неделе эксперимента наблюдалась выраженная атония. Введение препарата резко стимулировало двигательную активность, животные становились чрезмерно агрессивными и злобными. Несмотря на то что у животных не отмечалось снижения аппетита, обращало на себя внимание замедление прибавки массы и роста.

Масса является индикатором состояния организма. В течение первой недели животные практически не прибавили в массе. Если учесть, что объектом нашего исследования служили молодые крысы, для которых в этот период характерен бурный рост, то это обстоятельство свидетельствует о несомненном нарушении трофических процессов. В последующем темп прироста массы у данной группы животных также значительно отставал от этого показателя у контрольных.

Измерение температуры тела животных при помощи термопары обнаружило некоторый подъем ее (с 32 до 34—35°) в период выраженного действия препарата и нормализацию через 3 ч после его введения.

Обращает на себя внимание тот факт, что явлений каталепсии и нарушений координации движений у крыс даже при длительном введении лизергамида не наблюдалось. Это обстоятельство позволяет расценивать кратковременное нарушение пространственной ориентировки в период активного действия препарата как следствие своеобразного нарушения сознания животных.

Морфологические изменения, вызываемые длительным введением лизергамида, были более выраженными в головном мозге, чем во внутренних органах экспериментальных животных, что свидетельствует о преимущественном нейротропном действии препарата. Морфологические изменения в головном мозге наблюдались со стороны сосудов, нейронов и сателлитов ганглиозных клеток.

Изменения со стороны сосудов мягких мозговых оболочек и вещества мозга в виде венозного полнокровия, набухания, отечности и плазматического пропитывания стенок артерий, повышенной проницаемости сосудистых стенок и явлений дистонии наблюдались на всех этапах опыта (рис. 12). Указанные изменения, достигнув опре-



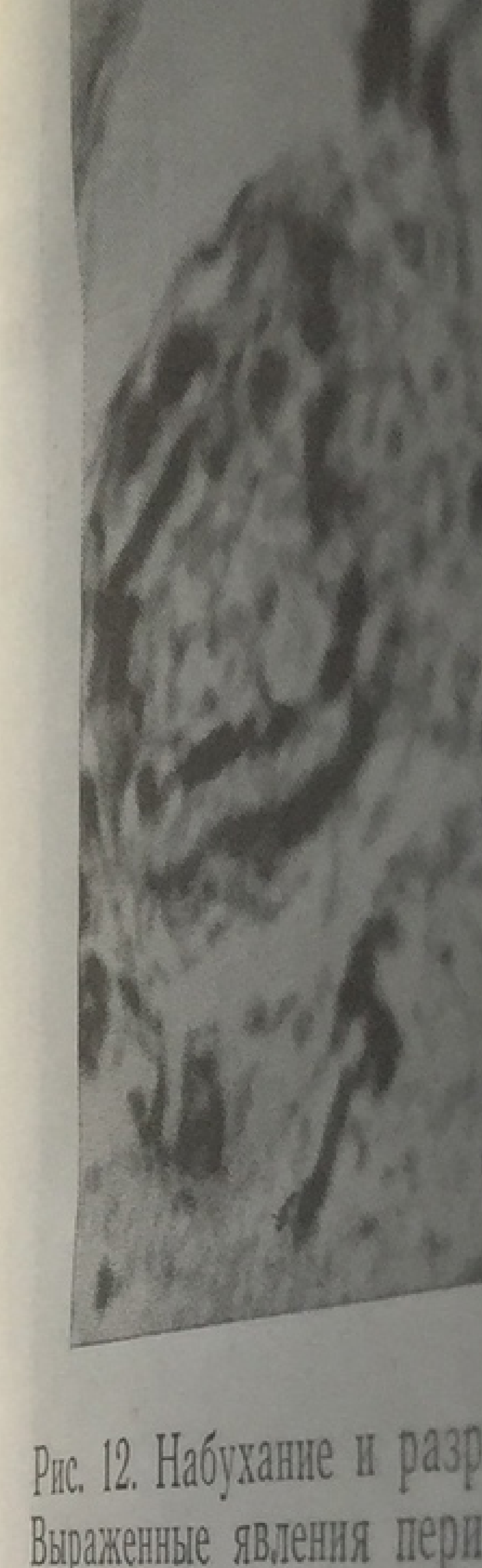


Рис. 12. Набухание и разрыхление стенок артерий головного мозга. Выраженные явления периваскулярного отека. Окраска гематоксилин-эозином. ×900.

деленной выраженности при недельной интоксикации, как бы стабилизировались на этом уровне.

При электронномикроскопическом исследовании в капиллярах отмечались резкое набухание базальной мембраны, складчатость поверхности эндотелия и большое количество микроворсинок (рис. 13). На всех этапах интоксикации обращали на себя внимание отечность и разрыхленность мягких мозговых оболочек.

Изменения в нервной паренхиме нарастали неравномерно. Достигнув определенной степени выраженности в конце 7-го дня интоксикации, они почти без изменений оставались вплоть до конца 3-й недели и затем вновь интенсивно нарастали на 4-й неделе эксперимента.

Можно было различать два типа изменений нейронов. Первый тип изменений преимущественно наблюдался во II, IV и VI слоях коры (рис. 14). Ганглиозные клетки этих областей отличались ослабленными тинкториальными свойствами, резко набухшими просветленными ядрами, увеличенными и несколько гиперхромными ядрышками и наклонностью глыбок базофильного (тигроидного) вещества к гомогенизации.

Второй тип изменений наблюдался преимущественно в нейронах III и V слоев коры. Тела этих клеток набу-

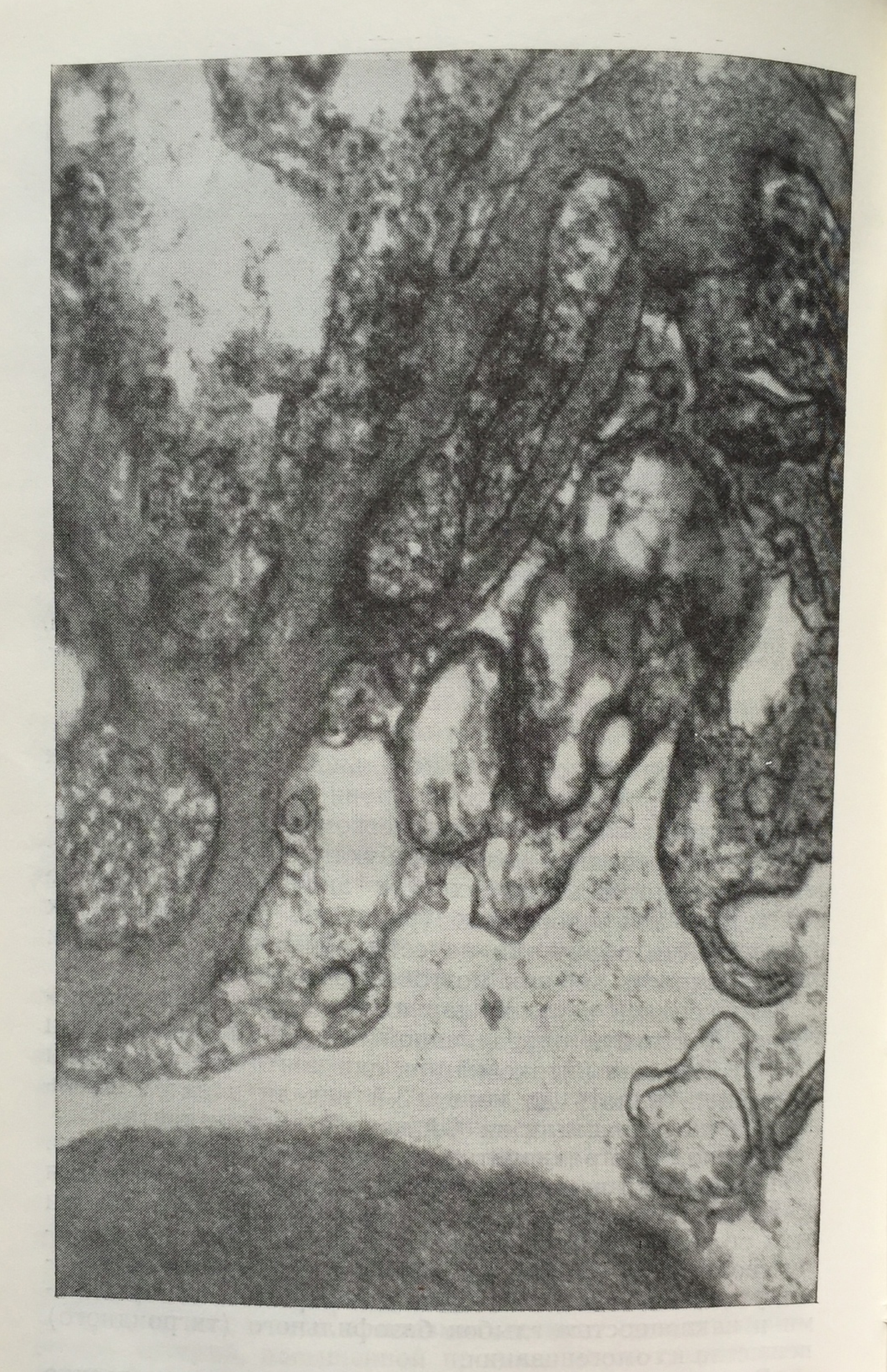


Рис. 13. Резкое набухание базальной мембраны сосуда. Складчатая поверхность эндотелиальной клетки. Электронограмма. ×14 000.

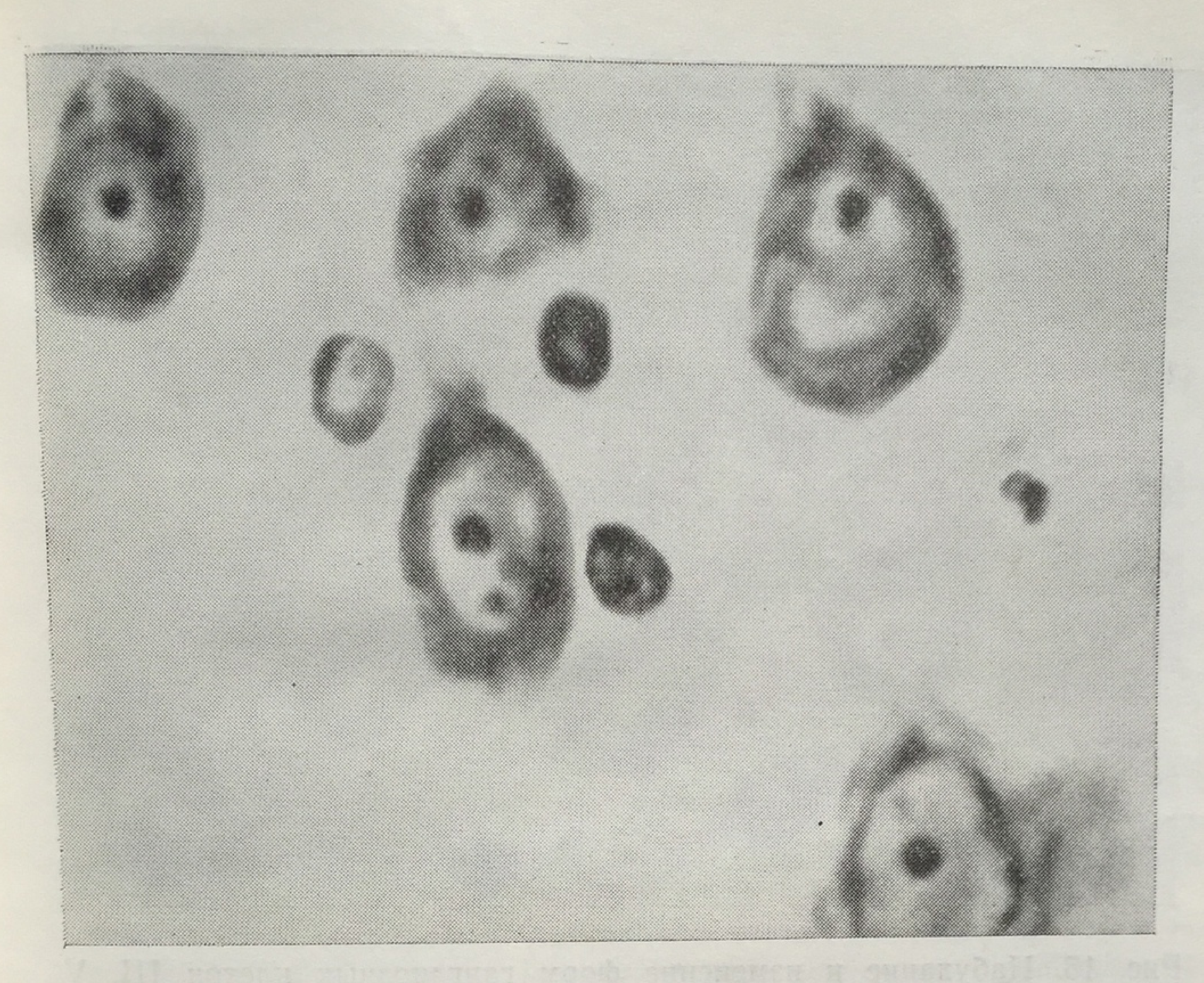


Рис. 14. Ослабление тинкториальных свойств нейронов. Резкое набухание ядер. Активация внутриядерной зернистости. Значительное увеличение, гиперхромия и эктопия ядрышек. Диффузная гомогенизация базофильного вещества тигроида. Окраска по Нисслю. ×600.

хали и изменяли форму. Цитоплазма их на первых этапах эксперимента имела наклонность к гиперхромному закрашиванию. Хроматин выявлялся в виде темных гомогенных бахромок на мембране ядер. Ядрышки представлялись несколько увеличенными и обычной окраски. Реже в этих слоях встречались слабо окрашиваемые нейроны (рис. 15).

Необходимо отметить, что по мере увеличения длительности интоксикации количество светлых нейронов увеличивалось. К концу интоксикации количество гиперхромных клеток было очень небольшим. Значительно просветлялись и пирамидные клетки III и V слоев коры.

Наиболее выраженные изменения претерпевала цитоплазма нейронов. Она очень бледно закрашивалась, хроматин растворялся и на последних этапах эксперимента цитоплазма представлялась в виде прозрачной вуали, на фоне которой выделялись более четко закрашиваемые «голое» ядро и темное ядрышко. В цитоплазме выделялись вакуоли.

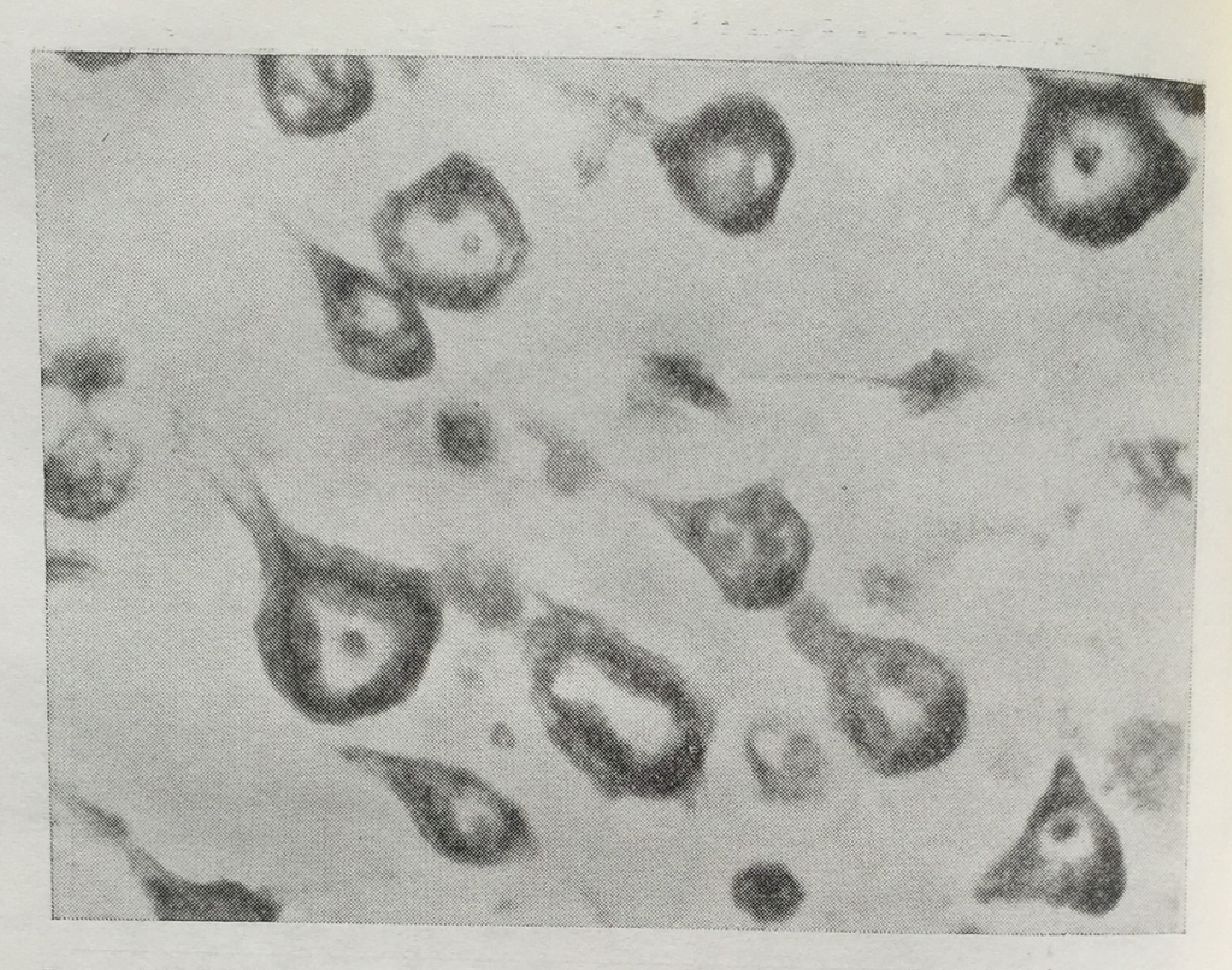


Рис. 15. Набухание и изменение форм ганглиозных клеток III, V слоев коры. Ядра просветленные, вытянутые. Тигроид в виде неровных бахромок на мембране. Ядрышки набухшие, несколько просветленные. Окраска по Нисслю. ×400.

При электронномикроскопическом исследовании выявлялись выраженные изменения в структуре органелл. Хроматин кариоплазмы в виде крупных и мелких глобулярных скоплений лежал на внутренней мембране ядра, особенно в области значительно расширенных пор, где он образовывал крупные розетки.

Перинуклеарное пространство вакуолеобразно расширялось и образовывало широкие рукавообразные переходы в цистерны цитоплазматической сети, также резко расширенной и близко примыкающей к ядерной оболочке (рис. 16).

Рибосомы были неравномерно распределены по цитоплазме нейрона, имелись свободные от них участки. Такая же неравномерность наблюдалась и в прикреплении рибосом к мембранам цитоплазматической сети. Если число клеток с резко измененной цитоплазмой на первых неделях эксперимента было небольшое, то с увеличением срока интоксикации оно заметно увеличивалось. Гибель нейронов протекала в форме цитолиза.

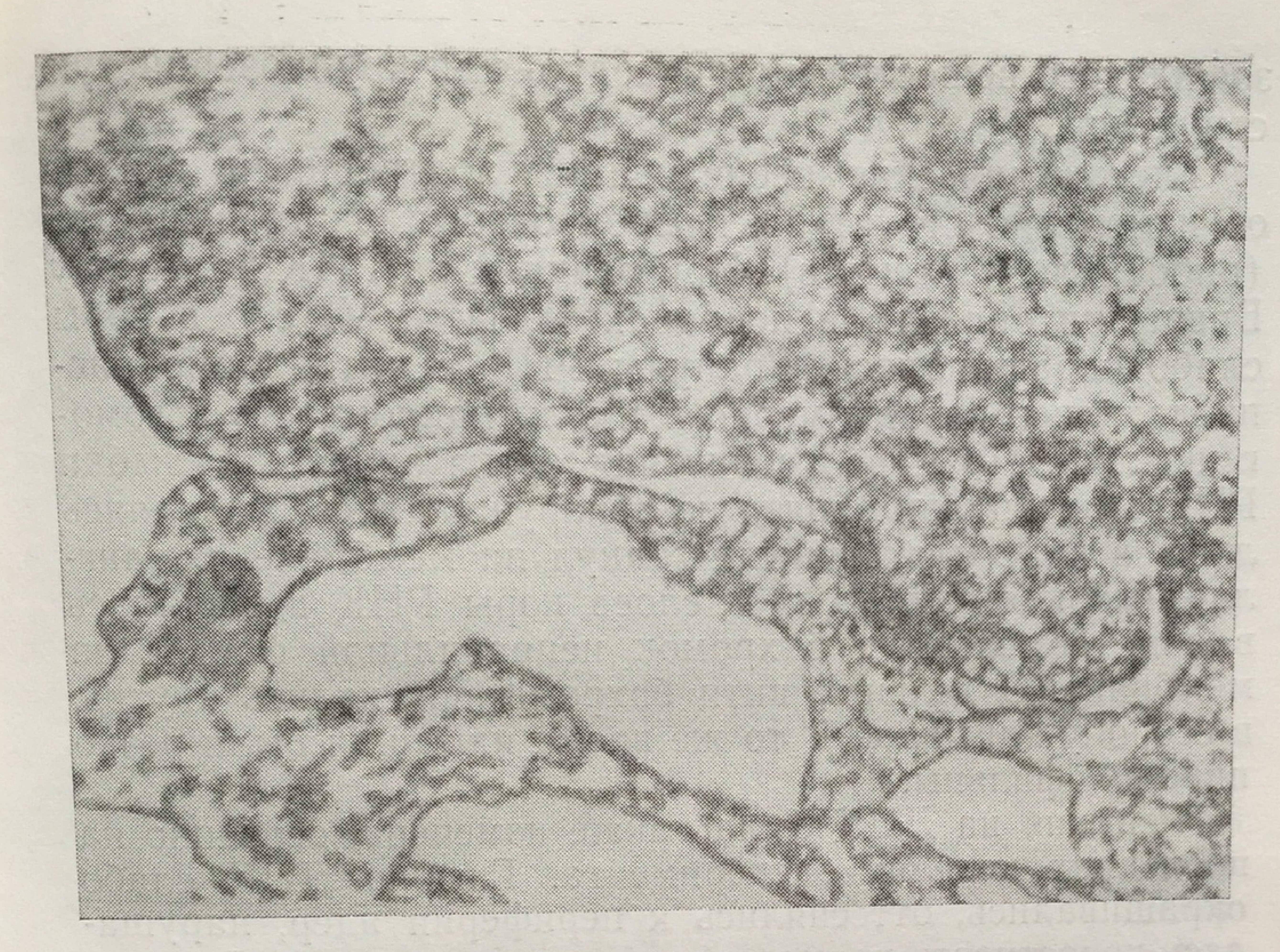


Рис. 16. Вакуолеобразное расширение перинуклеарного пространства с образованием широких рукавообразных переходов в цистерны эндоплазматического ретикулума нейрона. Электронограмма. ×1800.

Вышеописанные изменения были более выражены в теменно-височных областях коры, корковом отделе зрительного анализатора.

Среди подкорковых образований наиболее выраженные изменения наблюдались в нейронах зрительного бугра, подбугорной области и в стриопаллидарной системе (хвостатое ядро, бледный шар и скорлупа). Изменения в нейронах этих областей были аналогичны изменениям в нейронах коры. Менее других поражались ганглиозные клетки стриопаллидарной системы: даже при 4-недельном введении лизергамида в них не наблюдалось вакуолизации цитоплазмы и явлений цитолиза. Имело место выраженное набухание ядра, резкое просветление цитоплазмы и смещение ядрышка, также несколько набухшего и просветленного.

Изменения в ганглиозных клетках области ствола, мозжечка и продолговатого мозга, в том числе четверохолмия и латерального и медиального коленчатых тел, были представлены умеренным набуханием тел и наклонностью глыбок базофильного вещества к гомогенизации. В подавляющем большинстве нервных клеток глыбки ба-

зофильного вещества имели мелко- или крупнозернистую структуру.

Гистохимические исследования подтвердили данные об изменении структуры глыбок базофильного вещества (рибонуклеопротеидов). При реакции на РНК по методу Браше цитоплазма в нейронах II, IV и VI слоев коры слабо окрашивалась. Гранулы РНК в цитоплазме распределялись неравномерно и имели наклонность к гомогенизации. По мере увеличения срока затравки глыбки РНК в цитоплазме почти не обнаруживались, выявляясь лишь в виде укрупненных гранул на мембране. В ганглиозных клетках III и V слоев коры РНК выявлялась в виде гомогенных бахромок неправильной формы на мембране. Отдельные нити бахромы спускались внутрь, в сторону ядрышка. В то же время ядрышки были резко пиронинофильны.

Реакция на ДНК была также изменена, особенно на последних неделях эксперимента. Глыбки ДНК слабо окрашивались, оттеснялись к периферии ядер, нарушалась целостность хроматиновой сетчатости ядер. Во многих ядрах появлялись «пустые» непрокрашенные участки, лишенные зерен ДНК.

Эти морфологические изменения в структуре РНК и ДНК дают основания полагать, что под влиянием длительной лизергаминовой интоксикации нарушается внутриклеточный белковый обмен.

Многочисленные исследования (Ф. Крик, 1962, 1964; Ю. М. Жаботинский, 1964; Brachet, 1955, 1957; Zolokar, 1960) показали многие стороны механизма внутриклеточного белкового обмена. В настоящее время общепризнано, что синтез белков в основном происходит в рибосомах цитоплазмы при участии РНК.

Важно подчеркнуть, что в биосинтезе белка, как это вытекает из гипотезы Крика, принимают участие не только ядро, но и другие структурные компоненты клетки, в частности ядрышко и прежде всего рибосомы цитоплазмы. Судя по тому, что РНК синтезируется в ядре и в своей структуре воспроизводит все особенности молекулы ДНК, следует думать, что именно ДНК ядра играет важнейшую роль в синтезе белка.

Под действием лизергамида совершенно отчетливо проявились нарушения в структуре ДНК (снижение тинкториальных свойств, появление базофильных гранул) и вместе с тем четко выявлялась и интенсивно окрашива-

лась РНК, содержащаяся в ядрышке, что свидетельствует о повышенной функции последнего.

В цитоплазме РНК выявлялась в виде гомогенных интенсивно закрашенных образований в виде бахромок на мембране. Создавалось впечатление, что основная масса РНК как бы сконцентрировалась на мембранах оболочек в результате гиперпродукции и замедленного ее использования. В то же время в остальных участках цитоплазмы РНК или совсем не выявлялась, или была в мелко пылевидном состоянии. Если придерживаться гипотезы Крика, то можно предполагать, что нарушение белкового обмена происходило на уровне рибосом в результате каких-то нарушений со стороны мРНК.

C. Vogt и O. Vogt (1946) и Klatzo (1954) наблюдали подобные изменения при действии токсинов. При этом они отмечали вначале увеличение размеров ядрышка, а затем отложение базофильных веществ на ядерной мембране. Появление базофильных гранул они объясняют гиперактивностью ядрышка. Несомненно, что интенсивность синтеза белков тесно связана со специфической функцией нервных клеток. Исследование межнейрональных связей убедило нас в правильности этого предположения.

В конце первой недели эксперимента на всех уровнях коры и подкорковых образований можно было наблюдать различные формы межнейрональных связей как концевых, так и касательных. Хотя дендритный аппарат представлялся несколько измененным (набухшие и неровные контуры), однако на многих дендритах можно было обнаружить шипики и проследить контакт аксона с головкой шипика. Синапсы на телах нейронов также выявлялись достаточно хорошо в виде петелек и колечек. Число выявляемых синаптических терминалей было значительно большим в подкорковых образованиях мозга, чем в коре. Данные световой микроскопии подтверждались электронномикроскопическими исследованиями. Большинство наблюдаемых синаптических образований находилось в активном состоянии. В синаптических пуговках определялось большое количество синаптических пузырьков, смещаемых в сторону синаптического контакта (рис. 17). Малоизмененные межнейрональные связи, по-видимому, отражали относительно сохранные функциональные взаимоотношения между нейронами в конце первой недели эксперимента.

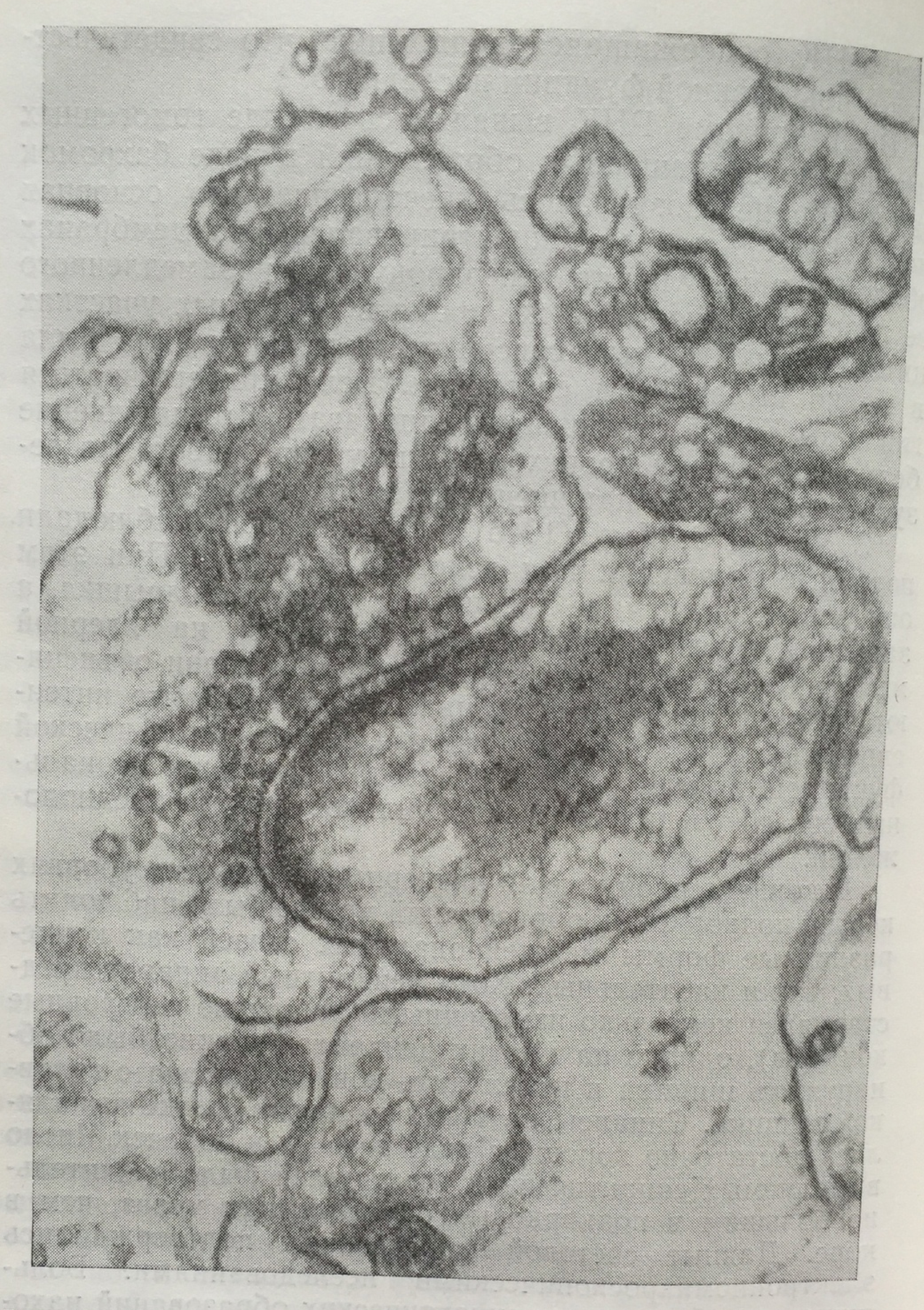


Рис. 17. Синаптическая пуговка дендрита с большим числом синаптических пузырьков, смещенных в сторону синаптического контакта. Электронограмма. ×68 000.

Наиболее выраженные нарушения межнейрональных связей обнаруживались в конце 3-й недели эксперимента преимущественно в нейронах коры, зрительного бугра и подбугорной области. Дендриты представлялись изме-

ненными, имели вздутия и утолщения. Шипики на дендритах большинства нейронов почти не выявлялись.

С. А. Саркисов (1964), указывая на важную роль шипиков в системе аксо-дендритических связей, подчеркивал, что в коре мозга в отличие от нижележащих отделов аксо-дендритические связи, осуществляемые с помощью шипиков, приобретают первенствующее значение.

Наиболее выраженные изменения межнейрональных связей обнаруживались в конце 4-й недели эксперимента. Резкие изменения претерпевал дендритный аппарат нейронов. Дендриты многих нейронов коры представлялись штопорообразно извитыми, имели неровные контуры и были резко обеднены шипиками. Значительно уменьшилось количество импрегнируемых синапсов.

Заслуживают также внимания изменения со стороны внутриклеточного нейрофибриллярного аппарата. Во многих нейронах нейрофибриллы выявлялись в виде гомогенных полосок или вовсе не дифференцировались.

При электронномикроскопическом исследовании также обнаружены признаки подавления синаптической активности. Синаптические пузырьки чаще располагались в центре синаптической пуговки и лишь небольшое количество их смещалось в сторону синаптической щели (рис. 18).

В настоящее время накоплен большой материал, указывающий на то, что цитоплазматические отростки и синаптические образования являются одним из наиболее реактивных и чувствительных частей нейрона (С. А. Саркисов, 1964; Н. Н. Боголепов, 1966; Э. Н. Попова, 1968, и др.).

Изменения со стороны дендритов и резкое обеднение их шипиками можно расценивать как снижение функциональной активности нейронов, так же как и значительное уменьшение числа синаптических образований на телах нервных клеток.

Серьезного внимания заслуживает тщательный анализ изменений в важнейших органоидах клетки — митохондриях.

Как показали работы многих исследователей (Д. Грин, 1962, 1964; Ленинджер, 1966, и др.), митохондрии являются теми структурными образованиями, в которых происходят процессы окисления органических веществ, тесно связанные с образованием богатых энергией фосфорных соединений. Митохондрии в этом отношении

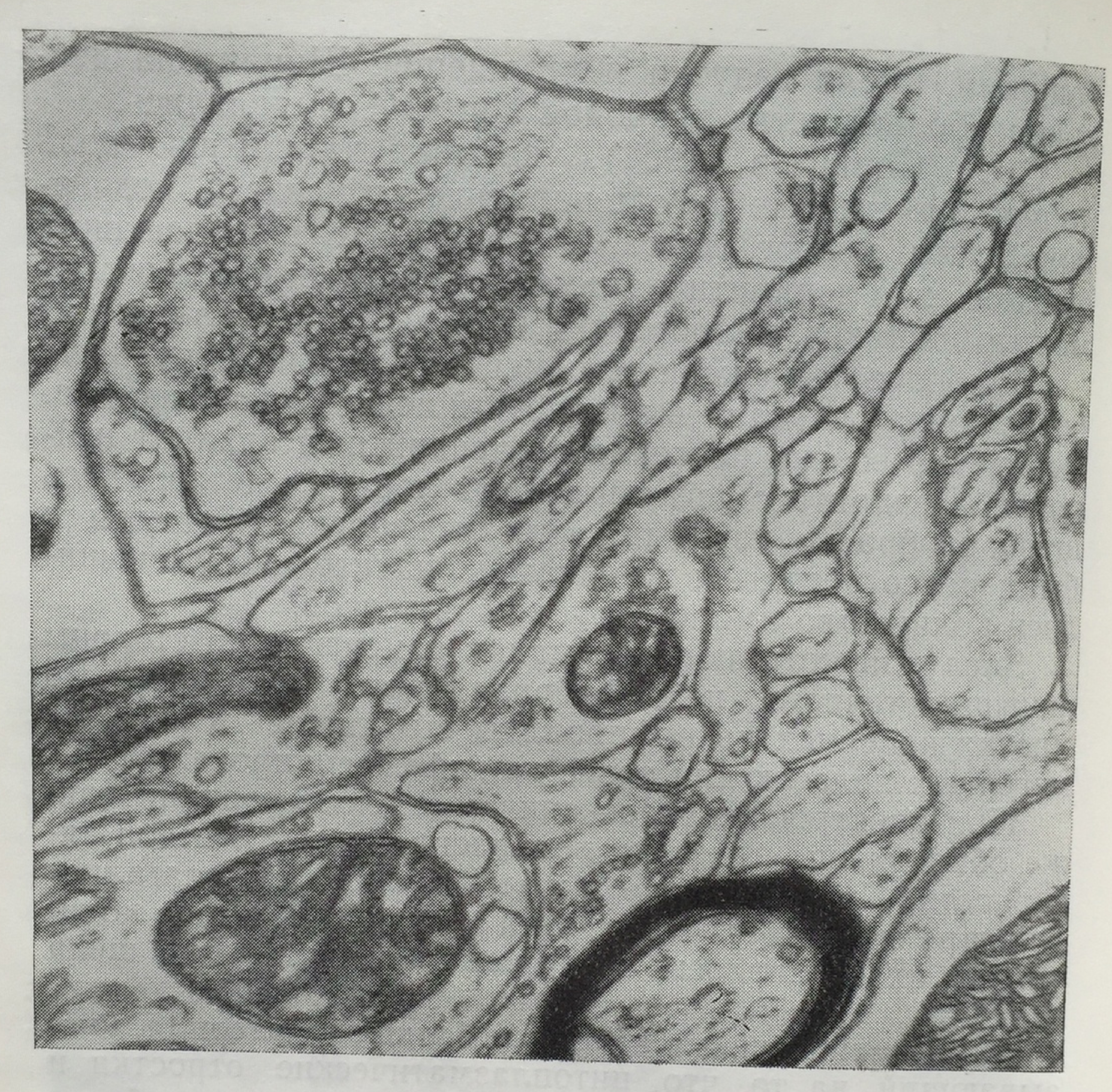


Рис. 18. Подавление синаптической активности при 4-недельной интоксикации. Синаптические пузырьки расположены в центре синаптических пуговок. Электронограмма. ×68 000.

представляют своеобразные «силовые станции» клетки, в которых происходит накопление и превращение энергии, необходимой для всех процессов, совершающихся в клетке и в организме в целом и требующих затраты энергии.

Клетки используют эту энергию для осуществления различных функций. Значительная часть ее затрачивается также на внутриклеточный синтез различных жизненно важных органических соединений, например белка, нуклеиновых кислот и др. В то же время известно, что митохондрии являются весьма чувствительными образованиями, которые легко изменяют свою структуру и форму в зависимости от действия на организм или на клетку различных неблагоприятных факторов. Резкие изменения

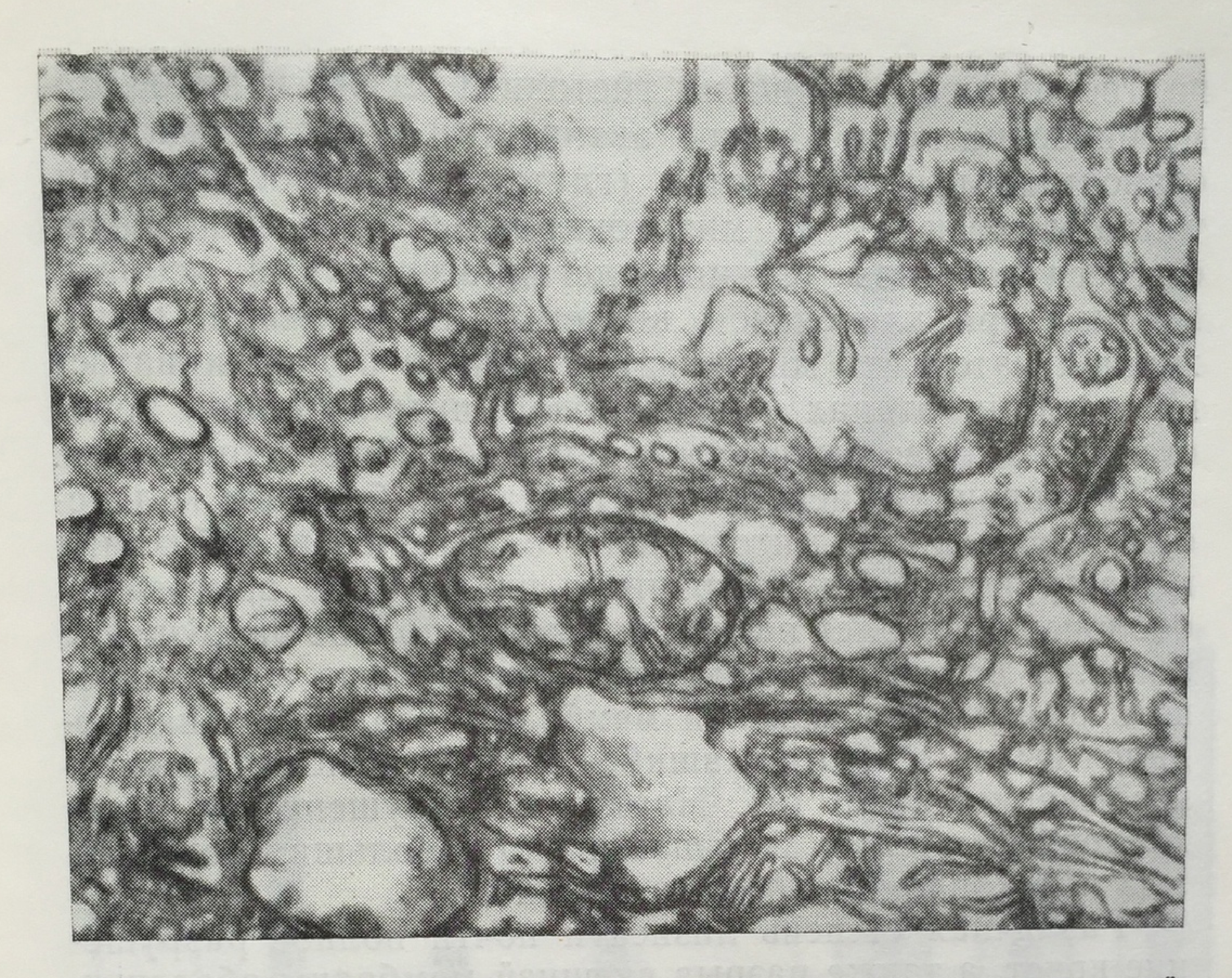


Рис. 19. Разрывы внешней мембраны митохондрий при 4-недельной интоксикации. Электронограмма. ×18 000.

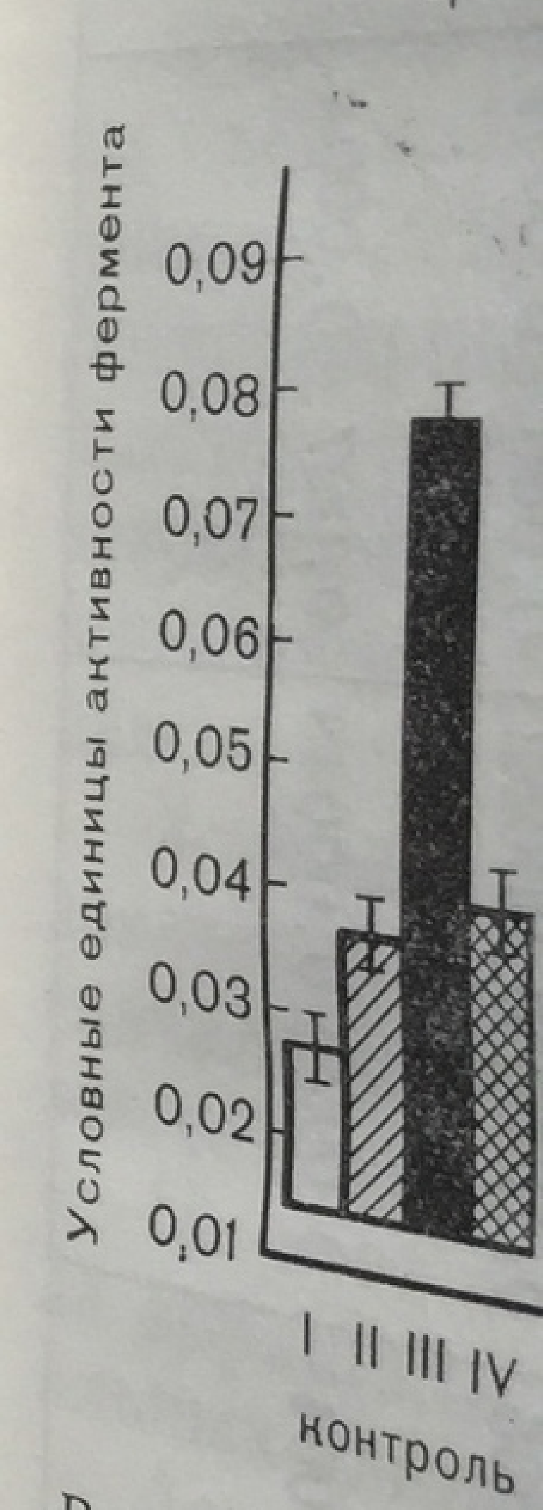
вплоть до полного лизиса претерпевают митохондрии при различных отравлениях.

По состоянию митохондрий можно в известной степени судить о функциональном состоянии клетки. Под влиянием лизергамида можно было проследить определенную динамику в состоянии митохондрий. В конце первой недели они представлялись увеличенными в размерах, набухшими, а кристы их значительно расширенными. Матрикс значительно просветлялся. С увеличением сроков затравки нарастали дистрофические изменения в митохондриях вплоть до их деструкции и полной гибели.

Даже при выраженных деструктивных изменениях со стороны митохондрий, которые отчетливо проявлялись на 4-й неделе интоксикации, нельзя было говорить о прекращении функционирования внутриклеточных «силовых станций», так как наряду с резко измененными митохондриями наблюдалось большое число небольших нормальных митохондрий и промитохондрий, что говорит о больших компенсаторных возможностях нейрона. Это

подтвердилось и данными гистохимических и цитофотометрических исследований активности окислительно-восстановительных ферментов (глутаматдегидрогеназа, цитоплазматическая и митохондриальная α-глицерофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназа) в нервных клетках при длительном введении лизергамида. Выраженная патология митохондрий начала обнаруживаться на поздних этапах лизергиновой интоксикации, когда стали отчетливо выявляться признаки общего токсикоза.

В нейронах и нейропиле отмечалось большое количество увеличенных митохондрий с явлениями набухания и деструкции. При сохранных внешней и внутренней оболочек отмечался распад или почти полное разрушение крист. В других митохондриях можно было констатировать разрушение внешней мембраны оболочки и наблюдался выход в образовавшийся просвет крист и их «развертывание» (рис. 19). Наряду с разрушенными митохондриями имелось большое число небольших нормальных митохондрий и промитохондрий.




Различная степень лизиса и почти полное разрушение крист, а также разрыв внешней мембраны оболочки, по мнению ряда исследователей (Д. Грин, 1964, и др.), следует расценивать как глубокие нарушения внутриклеточных окислительных процессов и синтеза АТФ, что подтверждено данными проведенных нами гистохимических исследований.

Изучение структур коры и зрительного бугра позволило выявить следующие изменения в динамике активности окислительно-восстановительных ферментов (глутаматдегидрогеназы, цитоплазматической и митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназ и сукцинатдегидрогеназы).

В норме характер распределения гранул диформазана в нервных клетках коры зрительного бугра как в телах, так и в отростках был одинаков. В то же время уровень активности исследованных ферментов был неодинаковым. Наиболее высокий уровень активности обнаруживался при выявлении цитоплазматической α-глицерофосфатдегидрогеназы, несколько ниже — митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы и наименьший — при выявлении глутаматдегидрогеназы. Необходимо отметить, что в норме активность исследуемых ферментов в структурах коры была выше, чем в клетках зрительного бугра (табл. 2 и рис. 20). Указан-

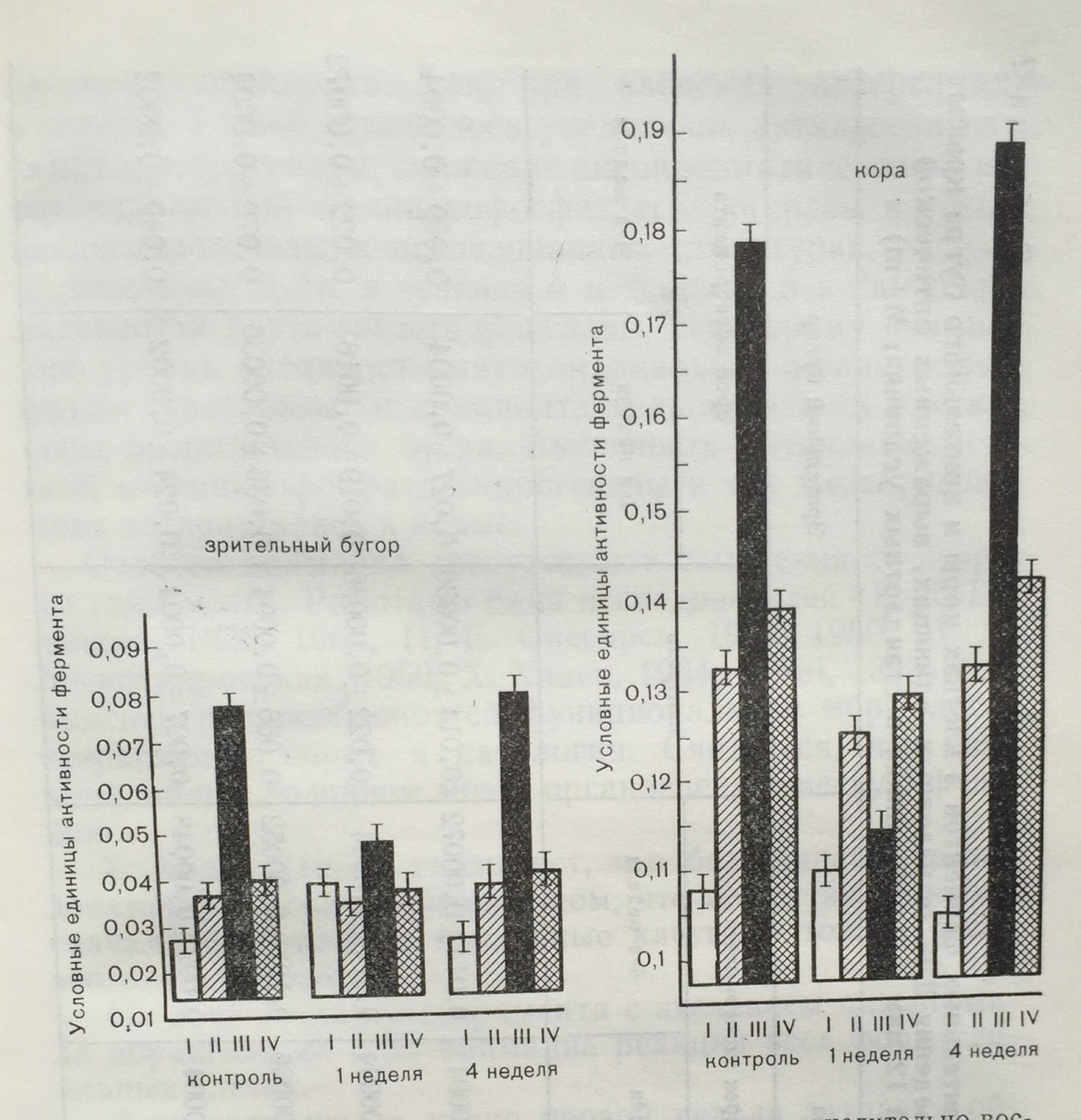



Рис. 20. Динамика изменения уровней активности окислительно-восстановительных ферментов (I — глутаматдегидрогеназы, II — цитоплазматической $\alpha$-глицерофосфатдегидрогеназы, III — митохондриальной $\alpha$-глицерофосфатдегидрогеназы, IV — сукцинатдегидрогеназы) в клетках коры и зрительного бугра мозга крысы в зависимости от длительности введения ДЛК. Условные единицы активности фермента выражены оптической плотностью гистологического среза толщиной 12 мкм.

ные соотношения уровней активности ферментов характеризуют «гистоэнзиматический профиль» нейронов в норме (Г. Г. Автандилов, 1973).

При длительном введении лизергамида характер распределения гранул диформазана как в телах, так и в отростках нейронов существенно не менялся.

В то же время уровень их активности претерпевал значительные изменения в зависимости от длительности

Таблица 2

**Динамика изменений активности окислительных ферментов в клетках коры и зрительного бугра крысы в зависимости от длительности введения ДЛК (в условных единицах, выраженных оптической плотностью срезов толщиной 12 мкм и обработанных в стандартных условиях; $M \pm m$)**

| Фермент | Кора | | | Зрительный бугор | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | контроль | срок эксперимента | | контроль | срок эксперимента | |
| | | 1-я неделя | 4-я неделя | | 1-я неделя | 4-я неделя |
| ГДГ | 0,020±0,001 | 0,027±0,0004 | 0,014±0,00072 | 0,014±0,00036 | 0,027±0,0004 | 0,009±0,0004 |
| α-ГФДГН | 0,072±0,0002 | 0,056±0,00044 | 0,071±0,0004 | 0,022±0,00036 | 0,019±0,0016 | 0,022±0,00072 |
| α-ГФДГ | 0,162±0,0005 | 0,032±0,00036 | 0,181±0,00052 | 0,066±0,0004 | 0,036±0,00036 | 0,070±0,0004 |
| СДГ | 0,084±0,002 | 0,066±0,0004 | 0,092±0,00048 | 0,027±0,0004 | 0,024±0,0002 | 0,040±0,0002 |

введения препарата. Так, при введении лизергамида в течение 7 дней отмечалось увеличение активности глутаматдегидрогеназы, снижение цитоплазматической и митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в исследованных структурах.

Введение ДЛК в течение 4 нед привело к снижению активности глутаматдегидрогеназы, некоторому повышению уровня активности митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в клетках коры и зрительного бугра. Активность цитоплазматической α-глицерофосфатдегидрогеназы в тех же образованиях возвращалась к норме.

Особого внимания заслуживают изменения со стороны глии мозга. Работами ряда исследователей (В. К. Белецкий, 1938, 1965; П. Е. Снесарев, 1940, 1950; М. М. Александровская, 1950; Х. Хиден, 1964; Cajal, 1895) был выяснен ряд особенностей функциональной морфологии невроглии в норме и патологии. Считается, что глия выполняет в головном мозге органоспецифическую функцию.

Х. Хиден (1964) указывает, что большинство исследователей не сомневаются в том, что вещества из крови сначала поступают в глиальные клетки и только после этого — в нейроны.

На всех этапах эксперимента с введением лизергамида обращала на себя внимание реакция всех форм глиальных клеток.

Астроглия уже в конце первой недели затравки обнаруживала признаки дистрофии. При окраске по методу Снесарева выявлялись амебоидные формы, а при обработке по методу Кахаля — малоотростчатые клетки с явлениями клазмотодендроза и гиперхромии их тел. Однако количество этих клеток было небольшим. Реакция астроглиоцитов как бы отражала общие закономерности изменений нейронов, т. е. патологические изменения в астроглиоцитах нарастали параллельно с нарастанием изменений в нейронах головного мозга.

В то же время олигодендроглиоциты на всех этапах интоксикации оставались малоизмененными. Мы обнаруживали лишь единичные дренажные формы клеток. Каких-либо других изменений олигодендроглиоцитов мы не обнаружили. В то же время по мере нарастания изменений в нейронах увеличивалось количество клеток-сателлитов. Их было довольно много среди гибнущих и

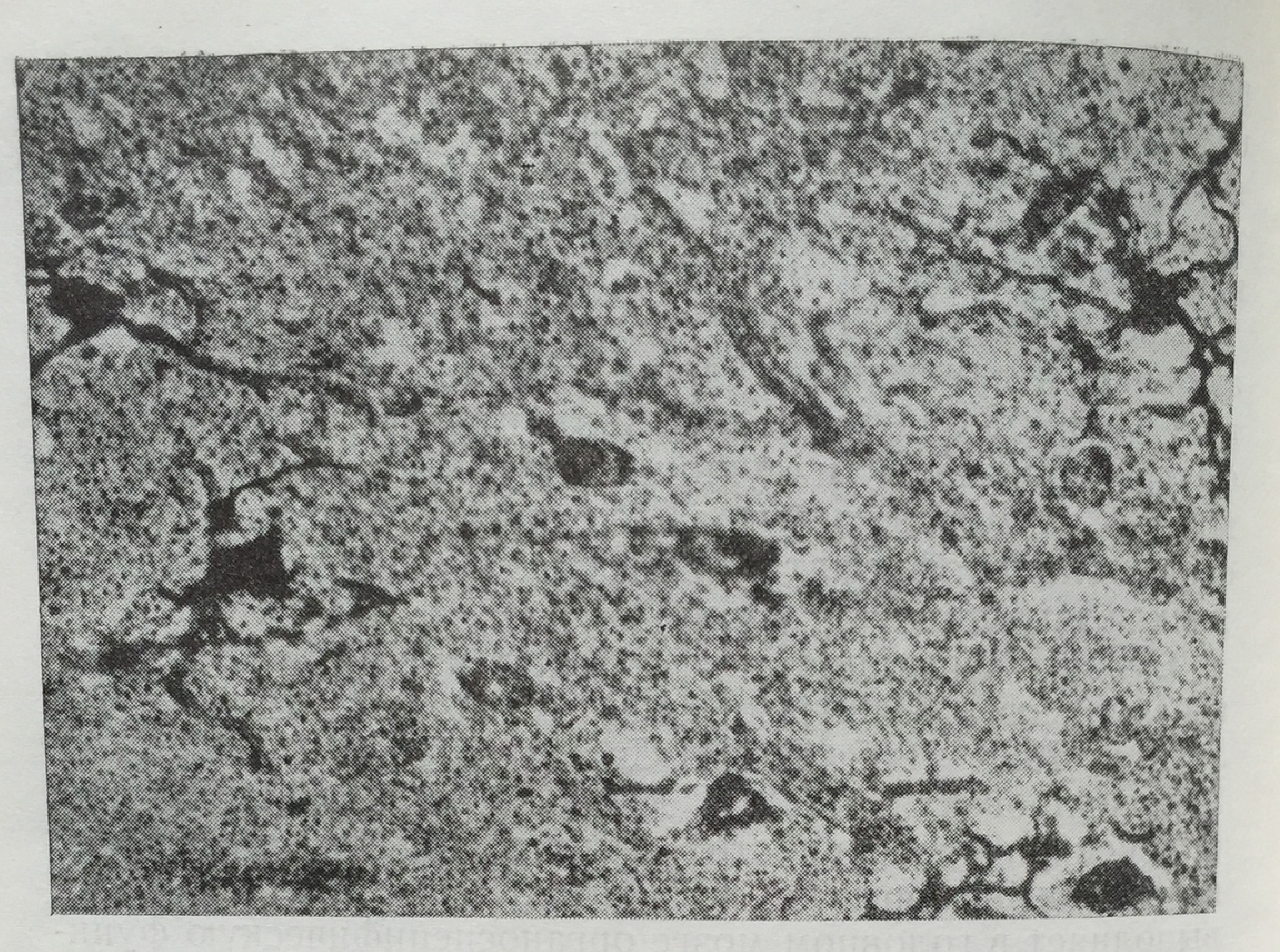


Рис. 21. Среди дистрофических микроглиоцитов с измененными телами и отростками встречаются относительно сохраннные многоотростчатые клетки. Окраска по Мийогава — Александровской. ×400.

погибших клеток. В свое время Cajal обращал внимание на важное значение клеток-сателлитов, с помощью которых осуществляются нутритивные процессы в глиальных клетках.

На основании тонких электрофизиологических и биохимических исследований Х. Хиден (1964) приходит к выводу, что нервная клетка в противоположность глиальной содержит большое количество АТФ, богатой энергией. В то же время АТФ-аза, под действием которой освобождается энергия, заключенная в АТФ, содержится не на поверхности мембраны нервной клетки, а в глиальной клетке. Эти исследования вносят определенную ясность в явление сателлитоза, особенно выраженного в тех случаях, когда в нейронах под влиянием вредоносного фактора наблюдаются тяжелые дистрофические изменения.

Наконец, представляла определенный интерес реакция микроглиальных элементов. Микроглия является производной ретикулоэндотелиальной системы и локально специализирована на переработку продуктов обмена и дезинтеграции нервных элементов. Поглощая продукты дезинтеграции нервной ткани, микроглия элиминирует и

транспортирует их в лимфатические щели, а отсюда — в общую лимфатическую систему организма.

Несмотря на отчетливые дистрофические изменения со стороны нейронов, свидетельствующие о нарушении внутриклеточного обмена и имевшие место при выраженных степенях интоксикации, мы не наблюдали характерных явлений пролиферации микроглиоцитов. Если на первых двух неделях эксперимента можно было встретить отдельные очажки пролиферации микроглиоцитов, то с удлинением срока интоксикации и соответственно нарастанием дистрофических изменений в нейронах пролиферативная реакция микроглиоцитов не нарастала, а подавлялась. На 4-й неделе эксперимента с большим трудом обнаруживались единичные микроглиоциты с измененными телами и фрагментированными отростками (рис. 21). Перицитов также было небольшое количество. Это давало основание полагать, что длительная лизергиновая интоксикация оказывала угнетающее действие на ретикулоэндотелиальную систему, подавляя защитные функции организма.

Таким образом, в патологический процесс при лизергиновой интоксикации вовлекались все структуры и мозг реагировал как единая целостная система.

Необходимо подчеркнуть, что областями максимального приложения действия лизергамида были кора (области наиболее молодые филогенетически), зрительный бугор (передне-латеральная группа ядер), подбугорная область. Можно было констатировать тот факт, что среди всех полей мозга, выбранных нами для анализа, во II—V слоях 3, 4, 39, 40, 17, 18-го полей изменения были более выраженными, чем в остальных.

Изменения в головном мозге животных при длительной лизергиновой интоксикации, по-видимому, следует расценивать как токсико-трофическую энцефалопатию. Об этом свидетельствуют диффузные дистрофические изменения в нейронах головного мозга, часто несовместимые с дальнейшей жизнью клеток и приводящие их к гибели. Выпадение функции как отдельных нейронов, так и целых групп их из цепи неразрывно связанных и детерминированных процессов в нервной системе несомненно отражалось на нормальном функционировании последней.

Изменения со стороны внутренних органов были менее выраженными по сравнению с изменениями в головном мозге. Длительное введение лизергамида оказывало влияние главным образом на сердечно-сосудистую систе-

му, печень и почки. Степень повреждения сосудов и дистрофические изменения паренхиматозных органов усугублялись в зависимости от длительности введения ДЛК. Дистрофические изменения со стороны внутренних органов (очаговая жировая дистрофия печеночных клеток, дистрофические изменения эпителия извитых канальцев почек) наиболее отчетливо проявлялись на 3-й неделе интоксикации, т. е. они нарастали параллельно нарастанию изменений в головном мозге. Это дает нам основание считать, что действие ДЛК — преимущественно нейротропное.

## Динамика патоморфологических изменений и реадаптационных процессов в головном мозге после прекращения длительного введения лизергамида

Изучение механизма реадаптационных процессов в настоящее время является, по-видимому, одной из актуальных проблем медицины. Исследование в этом направлении представляет особую значимость для психиатрии в связи с бурным развитием психофармакологии и необходимостью проведения широких мероприятий по социальной и трудовой реадаптации больных. До сих пор практически мало что известно о механизме реадаптационных процессов, происходящих в организме, в частности в структурах головного мозга, после острого психоза и особенно после длительно существующего психотического состояния.

Общеизвестно, что у лиц, перенесших психоз, отмечаются те или иные отклонения в психической деятельности, откладывающие определенный отпечаток на структуру личности заболевшего. Как мы уже отмечали, лизергиновая кислота и ее производные при длительном их применении обладают наряду с выраженным психотомиметическим и наркоманическим действием.

Длительная интоксикация лизергамидом вызывает глубокие нарушения психической деятельности и приводит к деградации личности.

Мы полагаем, что экспериментальные исследования с помощью моделирования психозов дают возможность проследить действие на организм психотропных средств. Особый интерес представляет изучение влияния на головной мозг «шизофреногенных» психотомиметических препаратов — производных лизергиновой кислоты.

Морфологические исследования при экспериментальной лизергиновой интоксикации позволяют поэтапно изучить характер действия ДЛК на определенные структуры головного мозга, выявить степень токсичности препарата в зависимости от его дозировки и длительности применения. Эти исследования позволяют также выявить тяжесть поражения, преимущественную локализацию процесса и степень его обратимости.

Прежде чем перейти к описанию характера реадаптационных процессов через 1, 2, 3 и 4 нед после соответствующей по длительности лизергиновой интоксикации, необходимо отметить, что по мере увеличения длительности интоксикации у животных изменялось поведение. Как мы уже отмечали, у крыс развилось своеобразное привыкание к препарату, которое условно можно назвать «наркоманическим». На 10—15-й день интоксикации после каждого введения лизергамида у животных в течение 2—3 ч отмечалось заметное оживление двигательной активности. По-видимому, это двигательное возбуждение продолжалось в течение срока действия препарата, после чего животные становились вялыми и апатичными.

Первые дни после отмены ДЛК у животных как бы развивалась «абстиненция» с резким ослаблением мышечного тонуса, вялостью, снижением аппетита и двигательной активности. В то же время они становились очень агрессивными. Это состояние продолжалось 2—3 дня, после чего поведение животных нормализовалось.

В результате многолетнего экспериментального изучения действия некоторых нейротропных препаратов мы заметили, что наблюдение за динамикой массы в ряде случаев показывает нормализацию состояния животных. Следует отметить, что масса животных в течение первой недели увеличивалась очень незначительно (около 4% от исходного в момент окончания опыта).

Начиная с 3-й и особенно 4-й недели можно было констатировать выраженную прибавку в массе (соответственно на 20 и 38%), что, по-видимому, отражает нарастающую динамику реадаптационных процессов в организме. Начиная со 2-й недели экспериментальные животные при визуальном наблюдении ничем не отличались от контрольных.

Данные гистологических исследований показали, что восстановительные процессы в головном мозге и внутренних органах животных после прекращения введения

лизергамида осуществлялись очень медленно, что свидетельствует о глубине вызванных нарушений. Картина морфологических изменений через неделю после окончания введения лизергамида во многом была еще похожа на описанную в конце опыта, но уже определялись первые признаки реадаптации.

Во-первых, не наблюдалось явлений цитолиза. Несколько улучшились тинкториальные свойства нейронов. Основное количество нейронов имело резко набухшие и просветленные ядра, глыбки базофильного вещества почти не выявлялись. В то же время у части нейронов можно было видеть небольшие глыбки базофильного вещества у основания апикальных отростков. Ядрышки резко увеличивались, ярко закрашивались, особенно в тех областях и структурных образованиях головного мозга, где степень морфологических изменений при интоксикации была небольшая (новая кора, зрительный бугор, подбугорная область, полосатое тело и бледный шар). В отдельных нейронах ядрышки содержали хроматиновые зерна и образования типа кристаллоидов.

В конце первой недели появились признаки реадаптации, к которым следует отнести постепенное восстановление тинкториальных свойств нейронов, резко измененных к концу 4-й недели эксперимента, а также появление мелких глыбок базофильного вещества у места отхождения апикальных отростков. В основном нисслевские глыбки находились в гомогенном состоянии. Ядра оставались довольно крупными, набухшими. Обращала на себя внимание реакция ядрышек. У нейронов всех слоев коры ядрышки представлялись резко гиперхромными и значительно увеличенными. У большинства нейронов ядрышки имели боковые разрастания и содержали темные зерна. Во многих нейронах по мембране ядер выявлялись гомогенные темноокрашенные ободки хроматина.

Выявление четкой внутриядерной зернистости было характерно и для нейронов подкорковых образований, особенно зрительного бугра, подбугорной области, полосатого тела и бледного шара. Ядра у нейронов этих образований оставались несколько набухшими. Ядрышки увеличивались в объеме. Отдельные нейроны имели дополнительные ядрышки. Особенно обращала на себя внимание реакция ядрышек бокового ядра зрительного бугра. Они значительно увеличивались в размере и содержали темные крупные гомогенные глыбки типа кри-

сталлоидов. В ядрышках отдельных клеток таких глыбок было по две.

Результаты определения РНК и ДНК гистохимическими методами указывали на некоторые сдвиги во внутриклеточном обмене. Появились более четко окрашенные зернышки РНК, усилились тинкториальные свойства зерен ДНК, но эти сдвиги пока еще были очень незначительными.

В нейронах II, V и VI слоев тинкториальные свойства зерен были заметно ослаблены. Слабо выявлялась хроматиновая сетчатость, между гранулами выявлялись «пустые» непрокрашиваемые участки. В теменно-затылочных областях число таких измененных нейронов было несколько бóльшим.

В нервных клетках области зрительного бугра (особенно передне-боковой группы ядер) и подбугорной области наряду с ослаблением тинкториальных свойств гранул ДНК выявлялись нарушения хроматиновой сетчатости с появлением «пустот». В ганглиозных клетках полосатого тела и бледного шара, боковых коленчатых тел и мозжечка тинкториальные свойства зерен ДНК также были несколько ослаблены.

Цитоплазма ганглиозных клеток коры окрашивалась в бледный розовато-красноватый цвет. Зернышки РНК были очень мелкими, бледно закрашивались и распределялись по цитоплазме неравномерно, преимущественно у основания апикального отростка.

Дендриты нейронов представлялись варикозно набухшими и значительно обедненными шипиками. Лишь в отдельных ганглиозных клетках можно было проследить касательные контакты с головкой шипика. Базальные дендриты импрегнировались недостаточно четко, прослеживались на небольшом расстоянии, имели нечеткие контуры и были значительно обеднены шипиками.

Апикальные отростки отдельных нейронов III, V слоев теменных полей штопорообразно извивались. Выраженные изменения отмечались и со стороны внутриклеточных нейрофибрилл. В значительной части нервных клеток они плохо выявлялись или представлялись склеенными. Отдельные выявляемые волокна были утолщенными и варикозно набухшими. Основное количество нейронов было значительно обеднено синапсами даже во II—IV слоях «дендритного леса», где обычно они лучше выявляются.

К реадаптационным процессам следует отнести реакцию олигодендроглиоцитов в виде скопления клеток-сателлитов вокруг измененных нервных клеток. Со стороны внутренних органов каких-либо значительных изменений в сторону нормализации не отмечалось.

Изучение реадаптационных процессов после воздействия повреждающих центральную нервную систему факторов имеет большое значение для теории и практики медицины. В настоящее время эта проблема является одной из наиболее актуальных как для психиатрии, так и невропатологии. Врач-психиатр, наблюдающий за началом ремиссии и постепенной нормализацией психического состояния, неизменно ставит перед собой вопрос, какую тактику дальнейшего лечения необходимо избрать, чтобы максимально закрепить достигнутый лечебный эффект. Однако для решения этого вопроса нужно иметь отчетливое представление о характере патологических изменений, происходящих в организме, в частности в центральной нервной системе, после купирования обострения психического заболевания. Мы далеки от мысли, чтобы отождествлять изменения, обнаруженные нами у животных при длительной интоксикации ДЛК, с изменениями, возникающими в организме человека при эндогенных психозах.

В то же время не вызывает сомнения, что патоморфологические изменения, наблюдаемые у животных при длительном введении ДЛК, в значительной степени должны напоминать изменения, происходящие в головном мозге и внутренних органах у человека под влиянием лизергиновой интоксикации. Несмотря на то что у крыс не бывает психозов, при исследовании действия лизергамида на головной мозг этих животных мы изучаем реакцию мозга и, в частности, нейронов, которые у млекопитающих, а именно у крыс, достигли довольно высокой степени организации и совершенства. Даже однократное введение человеку ничтожно малых доз ДЛК (1 мкг/кг) приводит к выраженным нарушениям психики, во многом напоминающим эндогенный психоз. Одни исследователи (Malitz e. a., 1962, и др.) считают, что психические изменения при ДЛК-интоксикации напоминают эндогенные, другие (Hollister, 1962; Wikler e. a., 1965, и др.) — экзогенные психозы.

На основании анализа данных литературы и собственных клинических наблюдений мы полагаем, что

интоксикация ДЛК во многом напоминает экзогенный психоз: острое начало, преобладание зрительных галлюцинаций, своеобразный характер галлюцинаторных переживаний, определенные двигательные нарушения.

Кратковременность психотических состояний при введении ДЛК, по мнению многих исследователей, дает основание считать, что они носят временный, функциональный характер и у здоровых людей проходят бесследно.

Полученные нами экспериментальные данные показали, что однократное введение ДЛК хотя и вызывает определенные морфологические изменения в головном мозге, однако последние могут быть расценены как неглубокие дистрофические и легко обратимые процессы.

Длительное введение ДЛК вызывало глубокие дистрофические изменения в ганглиозных клетках головного мозга, в ряде случаев необратимые и приводящие отдельные нейроны и группы их к гибели.

На основании анализа данных гистологических исследований головного мозга и внутренних органов животных на всех этапах восстановительного периода можно сказать, что процесс восстановления проходил довольно медленно и заметные сдвиги проявлялись лишь в конце первой недели после прекращения опыта.

Однако, чтобы дать правильную оценку процессам нормализации, необходимо составить мнение о современной трактовке компенсаторно-восстановительных процессов в центральной нервной системе с морфологических позиций. На основании литературных данных работ, посвященных компенсаторно-восстановительным процессам в головном мозге, в частности в нейронах, несравненно меньше, чем исследований, отражающих патоморфологические, дистрофические изменения в них.

В отечественной литературе встречаются лишь отдельные исследования по данному вопросу. Особый интерес представляет классификация структурных изменений нервной ткани, предложенная А. И. Струковым и соавторами (1960). Авторы выделяют четыре типа структурных изменений.

1. Возрастные и инволюционные: накопление в ганглиозных клетках липофусцина и сморщивание отдельных

клеток, уменьшение числа нервных клеток, огрубение отростков, сателлитов, склероз периферических нервных узлов. Инволютивные изменения можно отнести к дистрофическим.

2. Функциональные, легко обратимые изменения — морфологический эквивалент функциональных изменений в центральной нервной системе. К ним авторы относят частичный, центральный хроматолиз, острое набухание нервных клеток и их отростков, варикозное утолщение нервных волокон, изменение миелина и некоторые гистохимические сдвиги.

3. Дистрофические изменения. Они имеют три фазы: I и II — неглубокие, обратимые изменения, III — дистрофические изменения необратимого характера или легко переходящие в них и вызывающие серьезные функциональные сдвиги в центральной нервной системе. Они обнаруживаются при далеко зашедших стадиях болезни, когда можно говорить не только о «физиологическом», но и структурном «поломе» нервной системы, т. е. о ее частичном разрушении.

К III фазе дистрофических изменений авторы относят резкое набухание нервной клетки, сопровождающееся тотальным хроматолизом, карио- и плазмоцитолизом, распад нервной клетки, сморщивание ее ядра и цитоплазмы (пикноз), обызвествление нервных клеток, зернисто-глыбчатый распад и фрагментация отростков и нервных проводников, склеивание и распад нейрофибрилл, отрыв синаптических бляшек, а также отнести выраженную жировую, водяночную, пигментную дистрофию нервных клеток.

4. Компенсаторно-приспособительные процессы, которые обозначаются авторами, как компенсаторно-регенеративные или адаптационные изменения.

Авторы выделяют шесть признаков компенсаторно-восстановительных и восстановительных процессов:

1) разрастание нервных волокон и расширение на этой основе межнейрональных связей;

2) резкое увеличение тела нейрона;

3) наличие многоядрышковых и многоядерных клеток;

4) появление симпластов в периферических нервных узлах;

5) признаки деления нервных клеток;

6) увеличение и усиление снесаревской аргирофильной зернистости.

К первым признакам восстановления мы относили усиление тинкториальных свойств нейронов. Тинкториальные свойства нервных клеток находились в тесной связи с состоянием нисслевских глыбок и ядрышкового аппарата.

На фоне еще бледно окрашенной гомогенной цитоплазмы появлялись небольшие глыбки базофильного вещества, в основном у основания апикальных отростков. Ядрышки нейронов резко увеличивались, ярко закрашивались и в них появлялись хромофильные зернышки и глыбки.

Гипертрофию ядрышка многие исследователи рассматривают как компенсаторно-восстановительную реакцию нейронов (Н. Е. Ярыгин, 1954; А. И. Струков, С. К. Лапин, 1956; А. И. Струков и др., 1960).

В настоящее время не вызывает сомнения, что ядрышко представляет собой своеобразную кладовую РНК (А. Поликар, М. Бесси, 1970). Его увеличение и хромофилия наряду с появлением в цитоплазме нисслевских глыбок свидетельствовали об определенных сдвигах нуклеопротеидного обмена в сторону его нормализации. Как мы уже отмечали, при длительной лизергиновой интоксикации обмен нуклеопротеидов резко нарушался. Нормализация его после прекращения введения ДЛК подтверждалась результатами определения ДНК и РНК гистохимическими методами. Тинкториальные свойства зерен ДНК и РНК постепенно усиливались. Зерна ДНК и РНК постепенно начинали равномерно распределяться по территории нейронов. Процесс нормализации происходил довольно медленно.

Уточняя положения, высказанные А. И. Струковым и соавторами, мы еще раз хотим подчеркнуть, что состояние тинкториальных свойств и рибонуклеопротеидов нервных клеток является тонким индикатором компенсаторно-восстановительных процессов.

Длительное введение лизергамида не только изменяло метаболизм РНК в цитоплазме, но и вызывало глубокие нарушения во взаимосвязи ДНК и РНК, так как изменения в обмене нуклеопротеидов оставались еще в течение довольно продолжительного времени (более 2 нед) после прекращения введения лизергамида. Сложный процесс восстановления внутриклеточного обмена между ДНК и РНК, по-видимому, обусловлен спецификой действия лизергиновой интоксикации.

Заслуживает внимания еще один морфологический признак, отмечаемый на всех этапах длительной лизергиновой интоксикации: отложение на мембране ядер базофильных веществ в виде ободков, полосок и гроздевидных образований с нечеткими контурами. Одно время такие явления считались признаком тяжелого поражения нервной клетки. Увеличение базофилии ядерной мембраны с аккумуляцией базофильного вещества на ее цитоплазматической поверхности впервые описано Holmgren (1899), который полагал, что это вещество поступает в цитоплазму из ядра при повышении активности нервной клетки. Spatz (1923) подтвердил эти данные при экспериментальной стимуляции нейронов и отметил, что базофильное вещество, появляющееся на мембране, обладает несколько иной окраской, чем хроматин и нисслевские глыбки.

Мы склонны предполагать, что появление базофильного вещества на мембране ядер следует расценивать как компенсаторную реакцию нейронов в виде повышенного выброса РНК в цитоплазму в ответ на лизергиновую интоксикацию. Важно отметить, что базофилия мембран ядер и выпадение на них базофильных образований сохранялись в течение довольно длительного периода после окончания опыта и ликвидировались лишь в период выраженного восстановления внутриклеточных изменений.

Важным признаком компенсаторно-регенераторных процессов было постепенное восстановление межнейрональных связей. Заслуживает внимания тот факт, что усиление межнейрональных связей шло как бы параллельно с восстановлением метаболизма РНК и ДНК. Естественно возникал вопрос о возможной взаимосвязи этих явлений.

За последнее время накопилось достаточное количество данных, доказывающих, что снижение электрической возбудимости нейронов происходит параллельно тяжести хроматолиза. В то же время физиологическими и биохимическими исследованиями установлена зависимость количества нуклеиновых кислот и скорости их обновления от функционального состояния нейронов (Е. М. Крепс и др., 1954; А. В. Палладин, 1956, и др.).

Эти исследования вносят определенную ясность в понимание тех морфологических изменений, которые мы наблюдали в наших экспериментах. Явления выраженного хроматолиза протекали параллельно с подавлени-

ем межнейрональной активности. При этом важно подчеркнуть, что тонкие межнейрональные связи еще оставались нарушенными даже в тот период, когда тинкториальные свойства нейронов, состояние ядра, ядрышка и глыбок базофильного вещества уже почти полностью восстанавливались. Об этом можно судить по состоянию цитоплазматических образований дендритного аппарата нейронов — шипиков и внутриклеточных нейрофибрилл.

Мы предполагаем, что нормализация внутриклеточных процессов обмена осуществлялась значительно позже восстановления обмена ДНК и РНК. Об этом мы могли судить по наличию выраженных явлений центральной ацидофилии, которые наблюдались во многих нейронах коры и клетках Пуркинье мозжечка вплоть до конца 3-й недели восстановительного периода. П. Е. Снесарев (1950) расценивал центральную ацидофилию как показатель нарушения внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов, как признак внутриклеточной гипоксии. На основании данных, полученных при применении гистохимических и электрофизиологических методов, установлено, что значительная часть образующихся в нервных клетках белков тратится на синтез ферментов, необходимых для нормального распространения электрических процессов по нерву (Х. Хиден, 1964; Д. Грин, 1964). Эти факты являются убедительным доказательством правильности теории И. П. Павлова о нервизме и о детерминированности всех процессов не только в центральной нервной системе, но и во всем организме и нервных клетках. Особое внимание привлекает динамика восстановительного процесса тонких межнейрональных связей. В настоящее время накоплен большой материал, указывающий на то, что цитоплазматические отростки и синаптические образования являются одними из наиболее реактивных и чувствительных частей нейрона. Указанное положение подтверждается многочисленными исследованиями головного и спинного мозга (А. Р. Зурабашвили, 1958; С. А. Саркисов, 1964; Б. Р. Нанейшвили, 1967; Э. Н. Попова, 1968, и др.).

Вместе с тем, как показывает анализ результатов наших исследований, цитоплазматические образования дендритов очень медленно восстанавливались и даже в конце 4-й недели дендриты многих нейронов оставались обедненными шипиками. Синаптические образования и раз-

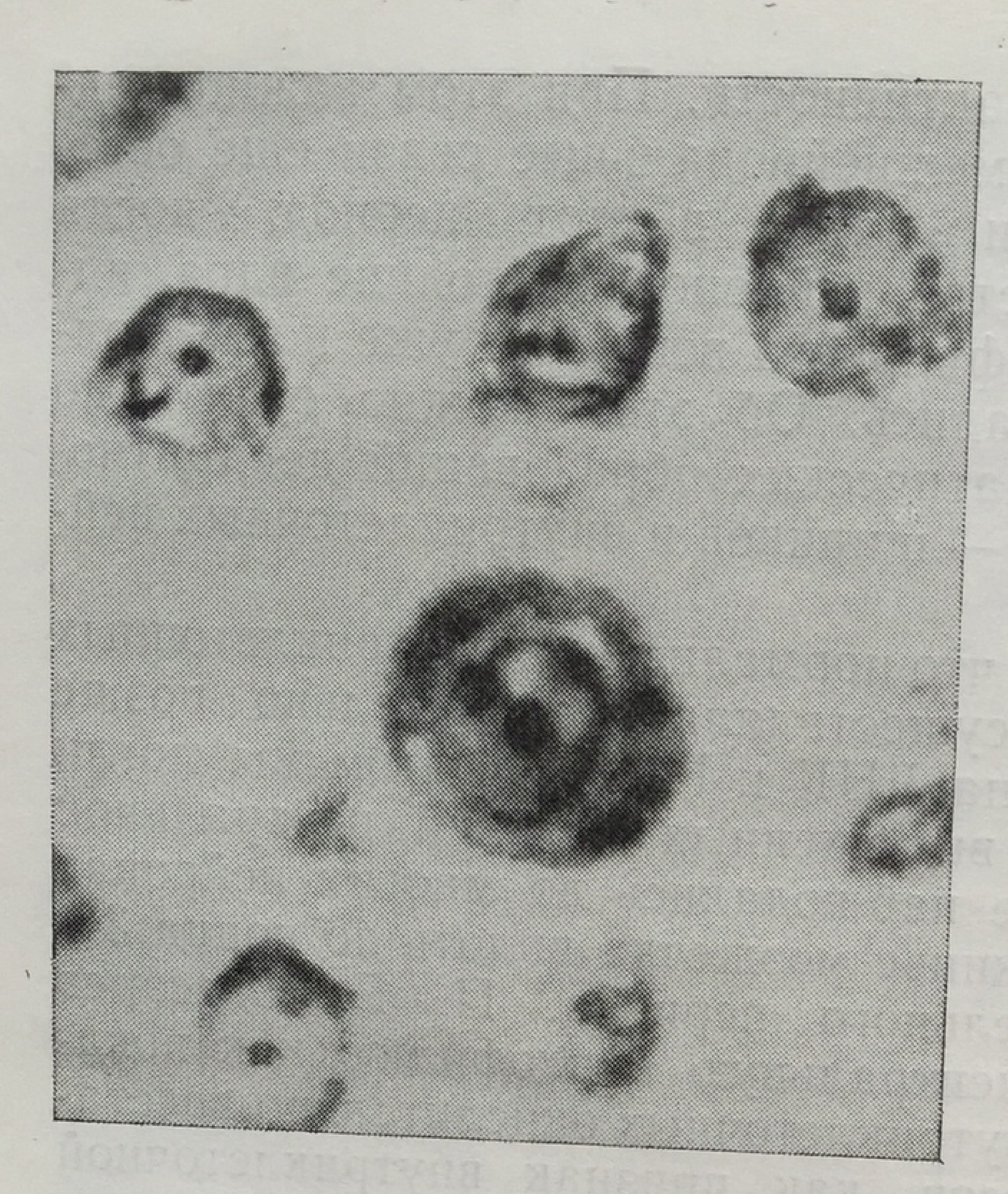


Рис. 22. Крупная клетка коры мозга крысы, значительно отличающаяся по своему размеру и виду от остальных. Окраска по Нисслю. ×900.

личные формы межнейрональных связей также восстанавливались лишь на 3—4-й неделе. Наши наблюдения подтверждают данные о регенерации нервных волокон, полученные А. И. Струковым и С. К. Лапиным (1956). В конце 4-й недели выявлялась густая сеть межнейрональных волокон. Значительная часть их несомненно возникла в результате регенеративных процессов.

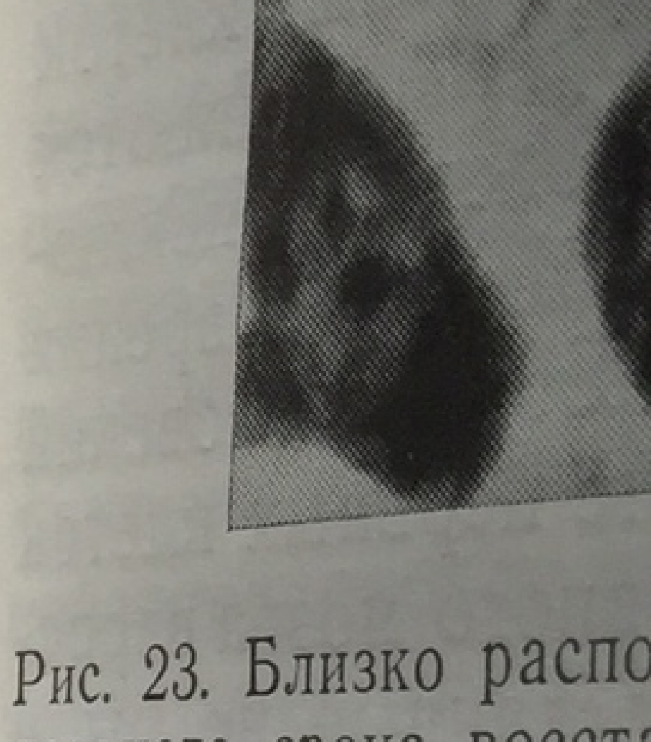
Установлено, что между состоянием дендритного аппарата и числом шипиков имеется определенная зависимость. Эта зависимость довольно отчетливо проявлялась и в наших экспериментах. Наряду с восстановлением дендритного аппарата и его цитоплазматических образований увеличивалось количество импрегнируемых синапсов на телах нейронов и в нейропиле.

В отношении нервной ткани до сих пор у ряда исследователей существует убеждение в том, что она не способна ни к физиологической, ни к репаративной регенерации.

Долгое время существовало и теперь разделяется некоторыми исследователями мнение о неизменяемости и стабильности индивидуальных специфических элементов нервной системы, в частности нейрона, в течение всей жизни организма.

В то же время среди гистологов и патоморфологов имеются сторонники достаточно обоснованной точки зре-





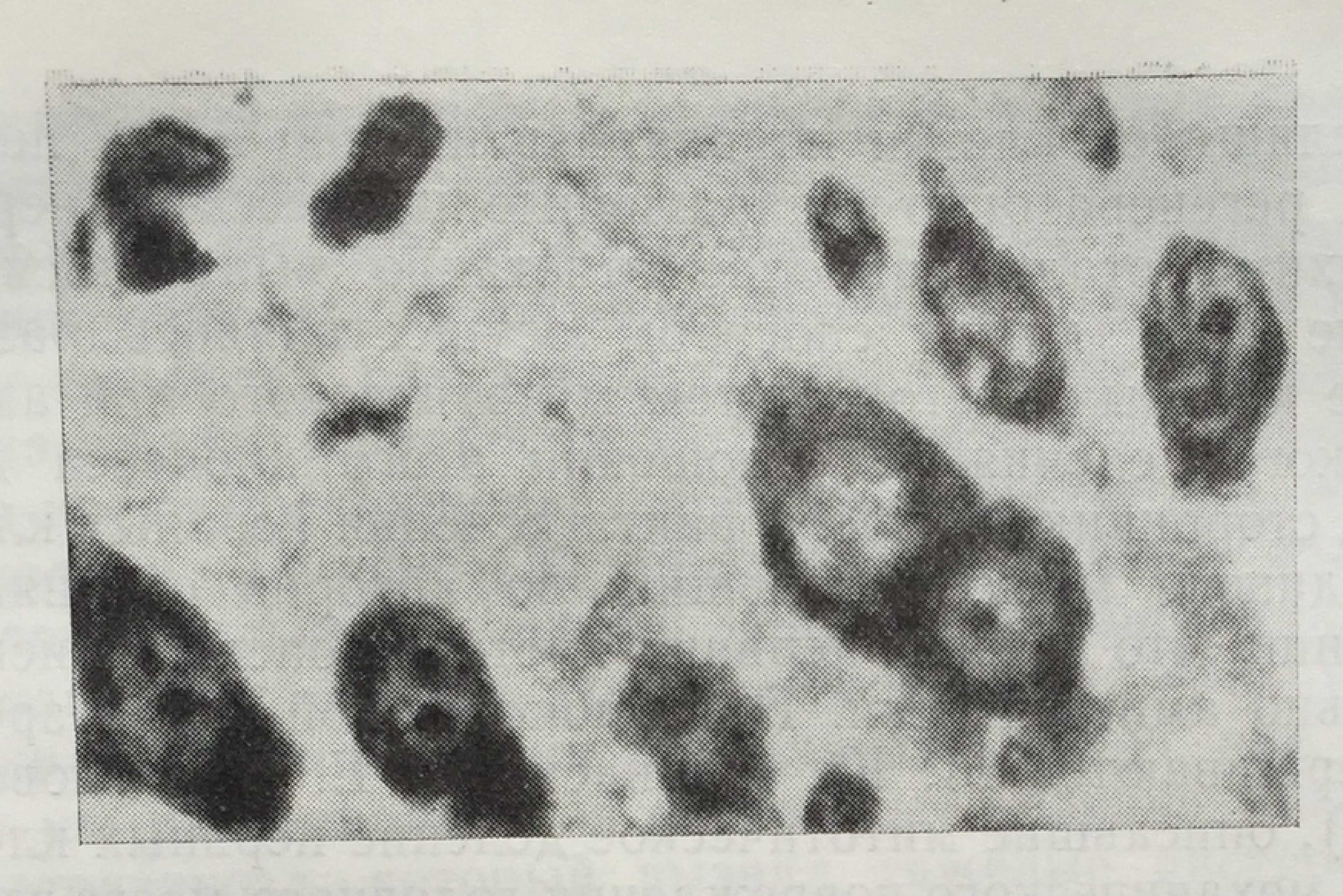


Рис. 23. Близко расположенные друг к другу клетки-близнецы 2-недельного срока восстановления. Кора головного мозга. Окраска по Нисслю. ×900.

ния о том, что в течение всей жизни в нервной системе постоянно происходят процессы обновления.

Ряд авторов (В. Г. Елисеев, 1953; А. И. Струков и др., 1960; Agdhur, 1920) считают, что в центральной нервной системе, как и в других тканях организма, взамен нейронов, погибших в результате патологических процессов, происходит новообразование нервных клеток и их отростков, и элементы нервной системы способны как к физиологической, так и репаративной регенерации.

В конце 2-й недели восстановительного периода наше внимание привлекли крупные клетки, в $1^1/_2$—2 раза превосходящие своими размерами окружающие. Их нельзя было назвать дистрофическими, так как они имели обычные структуры. В отдельных крупных клетках ядра содержали по 2 ядрышка, а сами ядра становились бобовидными. Вместе с тем встречались двухъядерные клетки, но с разными апикальными отростками и клетки-близнецы, настолько близко расположенные друг к другу, что это могло быть вызвано только что произошедшим делением (рис. 22, 23). Таким образом, увеличение клеточного тела нейронов, двухъядерность и наличие клеток-близнецов мы склонны рассматривать как различные этапы деления нервных клеток. Не вызывает сомнения, что большие двухъядерные клетки — это делящиеся клетки. Они встречались в тех областях мозга, где дистрофический процесс в результате длительной интоксикации был наиболее выраженным. Это — кора, зрительный бугор и подбугорная область и клетки Пуркинье мозжечка.

турах нервной системы, а особенно в нервных клетках, дает нам основание считать, что клинические симптомы неразрывно связаны с морфологическими изменениями нервной системы. Убедительным подтверждением этому факту являются результаты экспериментов, направленных на изучение морфологических изменений в головном мозге после прекращения введения лизергамида. Мы не наблюдали ни в одном из периодов переживания явлений цитолиза. Только на первой неделе восстановительного периода можно было в участках разрежения обнаружить клетки-тени с явлениями сателлитоза вокруг них. Этот факт мы расценивали как остаточные явления тяжелого нейротоксикоза, который вызвал тяжелые дистрофические изменения в нейронах, несовместимые с их дальнейшей жизнью даже после прекращения интоксикации. Эти явления мы условно называли «отраженной», или «ретроградной», дистрофией.

Наличие очажков выпадения и разрежения наблюдалось нами на всех этапах восстановительного периода и расценивалось как остаточные явления после тяжелого нейротоксикоза.

Наряду с изменениями в нервной паренхиме привлекают особое внимание характерные реакции со стороны глиальных элементов головного мозга, функция которых достаточно четко определена Л. И. Смирновым (1935): «глия в своей сложной морфологической структуре является аппаратом, который хотя и не принимает прямого и непосредственного участия в функционировании нервной паренхимы — нервных клеток с их отростками, но играет колоссальную служебную роль в отправлении этих элементов, обеспечивая абсолютно необходимые им условия для существования и отправления функций как при нормальном, так и патологическом состоянии». Важно отметить, что при репаративно-восстановительных процессах, так же как и на всех этапах лизергиновой интоксикации, можно было проследить неразрывную связь между реакцией нервной паренхимы и глии мозга. На первой неделе восстановительного периода, когда в нейронах еще отмечалось выраженное угнетение функциональной активности, можно было наблюдать дистрофичные формы астро- и микроглиальных клеток. Отростчатые формы астроглиоцитов почти не выявились. В то же время олигодендроглия имела наклонность к пролиферации. Встречались дренажные формы олигодендроглиоци-

тов. Наличие этих форм клеток П. Е. Снесарев (1955) расценивает как своеобразную компенсаторную реакцию, направленную на регулирование внутреннего гидростатического давления в нервной паренхиме благодаря координации деятельности этой формы глии с системами субарахноидальных пространств.

В конце 2-й недели, когда регенерационно-компенсаторные процессы в нейронах достигали довольно выраженной степени, наблюдалось оживление реакций со стороны всех форм глиальных элементов. Необходимо подчеркнуть, что вокруг клеток, обнаруживавших способность к делению, увеличивалось количество клеток-сателлитов (олигодендроглиоцитов). Вместе с тем можно было наблюдать делящиеся олигодендроглиоциты и цепочки их роста.

На 3-й неделе, когда восстановительные процессы достигли довольно выраженной степени, отчетливо стали выявляться отростчатые формы астроцитов и можно было проследить связь их ножек с сосудистыми стенками. Одновременно увеличивалось число микроглиоцитов, реактивность которых до этого была резко подавлена.

На 4-й неделе восстановительного периода каких-либо дистрофических изменений со стороны глиальных элементов не наблюдалось. Важно отметить, что к этому же сроку нормализовалось и состояние нейронов.

Наблюдаемые изменения со стороны глии являются довольно тонким показателем развития компенсаторно-восстановительных реакций в центральной нервной системе после прекращения длительной интоксикации лизергамидом.

Особого внимания заслуживает специфика реакции со стороны астро- и олигодендроглиоцитов: так, наряду с выраженными дистрофическими изменениями астроцитов, как правило, не обнаруживались грубые дистрофические изменения олигодендроглиоцитов.

Как было показано Л. И. Смирновым (1935), сосудистые отростки астроглиоцитов — это аппарат, извлекающий из крови питательные вещества, наиболее легко усвояемые нервными элементами, и представляющий те материальные каналы и шлюзы, по которым движутся питательные вещества к месту своего назначения; наконец, элементы олигодендроглии заканчивают переработку питательных веществ и являются непосредственными передатчиками их функционирующей нервной паренхиме.

При выраженных проявлениях нейротоксикоза астроглиоциты подвергались тяжелым дистрофическим изменениям: тела их сморщивались, отмечались явления клазматодендроза. Наряду с этим наблюдались грубые дистрофические изменения и со стороны ганглиозных клеток головного мозга. В то же время олигодендроглиоциты оставались относительно сохранными и проявляли наклонность к сателлитозу. Еще Cajal (1895) обратил внимание на важное значение клеток-сателлитов, через которые, по его мнению, должны протекать нутритивные процессы в ганглиозных элементах. По-видимому, явления сателлитоза, наблюдаемые как во время лизергиновой интоксикации, так и в восстановительном периоде после ее прекращения, являются специфической функциональной реакцией олигодендроглиоцитов в ответ на нарушения внутринейронального метаболизма.

В отношении олигодендроглиоцитов обращала внимание относительная сохранность их даже при выраженных степенях токсикоза.

Заслуживает внимания реакция со стороны сосудов как головного мозга так и других органов. На всех этапах интоксикации наблюдались полнокровие сосудов, явления набухания сосудистой стенки, особенно на последних этапах эксперимента, когда отчетливо проявлялись признаки плазматического пропитывания сосудистых стенок. Вместе с тем явления набухания соединительнотканных волокон отмечались и в мягких мозговых оболочках.

В восстановительный период изменения со стороны сосудов сохранялись в течение довольно длительного времени. Явления набухания сосудистых стенок значительно уменьшались только через 2 нед после прекращения интоксикации, но одновременно наблюдались увеличение числа местных клеточных элементов и уплотнение сосудистых стенок. Эти признаки мы расценивали как явления начинающегося фиброза. Изменения со стороны сосудов не были предметом нашего специального изучения. Дальнейшие исследования в этом направлении дадут возможность более глубоко понять механизм сосудистых реакций на действие ДЛК. Совершенно бесспорно, что в общей картине лизергиновой интоксикации сосудистые изменения занимают одно из важных мест.

В заключение необходимо остановиться на течении процессов восстановления во внутренних органах. Изменения со стороны сердца и сосудов, как мы уже отмечали,

являются специфической реакцией сердечно-сосудистой системы в ответ на лизергиновую интоксикацию. Они были довольно стойкими, что указывает на глубину вызванных поражений. В ряде случаев эти поражения носили, по-видимому, необратимый характер, приводя к фиброзу и уплотнению сосудистых стенок. Изменения со стороны мышцы сердца, печени и почек не были глубокими и стойкими, что позволяет рассматривать их как вторичные, возникшие в ответ на интоксикацию ДЛК. С устранением токсического фактора они постепенно ликвидировались, т. е. носили обратимый характер.

Позволяют ли проведенные нами эксперименты считать, что изменения, вызванные длительной лизергиновой интоксикацией, полностью обратимы? По-видимому, следует отрицательно ответить на этот вопрос, несмотря на то что основное количество нейронов принимало свой обычный вид и наступала видимая нормализация их структуры.

В то же время на основании тонких гистохимических исследований и исследований межнейрональных связей можно полагать, что изменения в центральной нервной системе, вызванные длительным введением ДЛК, приводили к очень глубоким нарушениям внутриклеточного обмена и функциональной активности нейронов.

Если реакция клеток на ДНК мало чем отличалась от таковой интактных клеток (контроль), то реакция на РНК оставалась измененной именно в нейронах тех областей и слоев коры, которые наиболее всего пострадали от длительной интоксикации ДЛК. РНК оставалась в мелкогранулярном состоянии, тинкториальные свойства ее были несколько ослаблены и лишь в некоторых нейронах зерна собирались в глыбки.

Состояние дендритного аппарата и синапсов, отражающее тонкие межнейрональные связи, свидетельствовало о том, что они полностью не восстановились. Об этом можно было судить по обеднению дендритов шипиками и уменьшению числа импрегнируемых синапсов. Количество шипиков на апикальных дендритах хотя и увеличивалось, но сами они представлялись резко огрубевшими, четкообразными.

Как мы уже отмечали, в центральной нервной системе, особенно во II—V слоях коры, оставались очажки опустошения и разрежения, как следы нейротоксикоза и гибели определенной части нервных клеток, что, несомнен-

Делящиеся клетки появлялись именно в тот период, когда регенераторно-репаративные процессы в нервной паренхиме стали наиболее отчетливо выявляться. Не вполне ясно, каким способом осуществлялось размножение нервных клеток: путем митотического или амитотического деления. В отношении этого процесса даже среди сторонников самого факта деления нервных клеток нет единого мнения. Большинство авторов склоняются к мнению, что деление нервных клеток происходит исключительно амитотически. Противоположной точки зрения придерживаются М. Ю. Афанасьев и Е. Ф. Котовский (1959), описавшие митотическое деление нервных клеток после механического повреждения головного мозга взрослых крыс. В дальнейшем, однако, эти данные не были подтверждены при аналогичных экспериментах, проведенных Н. Ф. Кострикиным (1961). Тщательные поиски на всех этапах восстановительного периода картин митоза и характерных фаз митотического деления нервных клеток не дали результатов.

Для оценки характера патоморфологических изменений в нервной системе, особенно при длительных патологических процессах, особое значение приобретает появление участков гибели и выпадения нервных клеток. Они отмечались на всех этапах длительной лизергиновой интоксикации, причем число их увеличивалось по мере увеличения ее продолжительности. Параллельно нарастали грубые изменения со стороны нервных волокон, глии, сосудов и оболочек мозга. О выраженных дистрофических изменениях свидетельствовали и гистохимические реакции. Уже на первых этапах дистрофического процесса вокруг набухших или погибших клеток-теней отмечалась определенная реакция со стороны глии в виде сателлитоза. В этих участках наряду с клетками-тенями можно было обнаружить почти все стадии дистрофических изменений нейронов. Наибольшее число участков выпадения и разрежения наблюдалось в конце 4-й недели эксперимента, когда клинически явления нейтротоксикоза у животных были особенно четко выражены. Животные становились вялыми, малоподвижными и бо́льшую часть времени находились в полудремотном состоянии. Эти клинические симптомы совершенно четко укладываются в рамки нейротоксикоза.

Сопоставление клинических изменений у животных с данными патоморфологических изменений во всех струк-

но, не могло не отразиться на функциональном состоянии центральной нервной системы. Если же учесть, что определенные изменения, по-видимому, необратимого характера, были, очевидно, и в сосудистой системе, то никак нельзя сказать, что состояние животных в результате длительной лизергиновой интоксикации не ухудшилось.

Длительное введение лизергамида вызывало нейротоксикоз с преимущественным кортикотропным действием и приводило к очаговым органическим поражениям в центральной нервной системе.

## Некоторые патоморфологические параллели между экспериментальным лизергиновым психозом и шизофренией

Открытие психотомиметиков и всестороннее изучение механизма их действия создает новое направление в психиатрии — экспериментальную психопатологию, основанную не на разрушении тех или иных структурных отделов центральной нервной системы, а на изучении действия вполне определенных психотропных веществ. Это открывает новую страницу в теоретической психоневрологии, в которую, несомненно, будет вписано много интересных данных, имеющих не только теоретическое, но и практическое значение.

Введение в организм даже ничтожно малых доз лизергиновой кислоты вызывает нарушения психики, во многом напоминающие острое психотическое состояние. Что касается самой природы такого рода нарушений психики, то до сих пор продолжается дискуссия между двумя группами психиатров по вопросу — аналогичен ли экспериментальный лизергиновый психоз шизофрении (Malizt e. a., 1962) или экзогенному психозу (Hollister, 1962; Wilkens, 1965, и др.).

Во всяком случае ряд симптомов — затруднение в общении, своеобразные нарушения в мышлении, симптом раздвоения личности, двигательно-волевые нарушения — действительно напоминает таковые при шизофрении. В связи с этим вызывает особый интерес сопоставление патогистологических изменений в головном мозге при шизофрении и при экспериментальном лизергиновом «психозе».

Патоморфологические исследования головного мозга животных, погибших в результате введения лизергамида,

очень немногочисленны и посвящены изучению действия однократных токсических доз препарата.

Имеющиеся в настоящее время немногочисленные исследования по патоморфологии шизофрении позволяют нам сопоставить их с результатами наших морфологических исследований головного мозга и внутренних органов животных при длительном введении им ДЛК в «терапевтических дозах», применяемых в зарубежной клинической практике.

Немногочисленность исследований по морфологии шизофрении объясняется крайней редкостью смертельных исходов при этой болезни и трудностью их оценки в связи с длительным лечением этих больных активными психотропными средствами, безусловно влияющими на характер изменений, вызываемых болезненным процессом. Кроме того, большинство психиатров и нейроморфологов США, Франции, Англии и других стран не только не признают шизофрению самостоятельной нозологической единицей, но считают это заболевание функциональным, т. е. не имеющим морфологического субстрата (Ferraro, 1951; C. Vogt, O. Vogt, 1957; Barük, 1958, и др.).

В противоположность указанным взглядам зарубежных исследователей, отечественные и советские психиатры и нейроморфологи (С. М. Мащенко, 1899; С. А. Суханов, 1899; А. Л. Любушин, 1902; П. Е. Снесарев, 1934, 1950, 1955; В. А. Гиляровский, 1939, 1955; А. В. Снежневский, 1960, и др.) рассматривают шизофрению как самостоятельное психическое заболевание, вызывающее определенные морфологические изменения в головном мозге. Считают, что в основе шизофрении лежит тяжелый дистрофический процесс в центральной нервной системе, приводящий в конце концов к органическому повреждению головного мозга, в частности его корковых отделов. При этом одна группа исследователей считает, что эти изменения обусловлены первичным поражением головного мозга при шизофрении (С. М. Мащенко, 1899; П. Е. Снесарев, 1950; В. С. Цивилько, 1965; Э. А. Гербер, 1967; Horst, 1953; Lhermitte, 1954, и др.), другая рассматривает изменения в головном мозге при шизофрении как вторичные, обусловленные эндогенной интоксикацией неясного генеза (Bleuler, 1911; Buscaino, 1920, 1958; Schrappe, 1959, и др.).

Крупнейший советский нейроморфолог П. Е. Снесарев рассматривал шизофрению как токсико-гипоксиче-

скую энцефалопатию, при которой в патологический процесс включаются все структуры мозговой ткани. По его мнению, для этого процесса характерно следующее:

а) неспецифический характер заболевания нервных клеток;

б) диффузность поражения, приводящего к очагам опустошения;

в) гибель отростков нервных клеток и нервных волокон в наружних слоях коры;

г) дистрофические реакции астроцитарной глии;

д) ареактивность микроглии;

е) сосудистые нарушения в виде застойной гиперемии капилляров в результате нарушения их сократительной функции.

В свете этих положений П. Е. Снесарева при анализе материала обращают на себя внимание диффузность и распространенность процесса в первую очередь в нейронах, преимущественно в корковых отделах головного мозга, особенно на поздних этапах интоксикации. Наряду с этим в различных участках мозга можно было наблюдать множественные очажки опустошения и разрежения во II—V слоях коры. Эти изменения указывали на тяжесть патологического процесса. Основная масса нейронов бледно закрашивалась, преимущественно за счет снижения тинкториальных свойств цитоплазмы, которая оказывалась грубо дистрофичной. При этом ядро и ядрышко представлялись относительно сохранными. Патологический процесс охватывал главным образом цитоплазму нейронов. Гибель нейронов протекала в форме выраженного цитолиза. Хроматиновое вещество почти полностью растворялось и большинство ядер выглядели как бы «голыми» на фоне бледно закрашиваемой цитоплазмы, которая оставалась вокруг в виде прозрачной «вуали».

Автор одного из современных исследований патогистологических изменений головного мозга при шизофрении В. С. Цивилько (1965) наблюдала прогрессивно нарастающую атрофию цитоплазмы, которая в то же время крайне бледно закрашивалась. Представлен этот феномен был тем, что на первых фазах патологического процесса в нервной клетке исчезает оболочка: стираются ее контуры, затем постепенно уменьшается количество цитоплазмы, в результате вокруг ядра остается лишь «венчик», едва заметный кант, как бы «дымка» цито-

плазматического вещества. Нам представляется, что описанные автором внутриклеточные изменения имеют определенное сходство с наблюдаемыми нами изменениями. Мы также имели возможность отметить, что при нарастающей гибели цитоплазмы ядро представлялось несколько увеличенным, относительно хорошо контурированным, а ядрышко имело тенденцию смещаться к мембране ядра. В гибнущей, почти обесцвеченной клетке можно было различить лишь измененное почти бесформенное ядро. Это состояние нервных клеток при шизофрении П. Е. Снесарев (1934) характеризовал как «безжизненность». В. С. Цивилько (1965) называет такие нейроны «атрофирующимися». Характерно, что «атрофирующиеся клетки» располагались при шизофрении, как это отмечают П. Е. Снесарев и В. С. Цивилько, преимущественно во II, III и V слоях нижней лобной извилины, нижней теменной дольке и передних отделах верхней височной извилины, т. е. в филогенетически наиболее молодых участках коры. Необходимо подчеркнуть, что точно такую же локализацию «безжизненных» клеток мы наблюдали в наших экспериментах.

П. Е. Снесарев и В. С. Цивилько не проводили гистохимических исследований, но они указывали на прямую функциональную взаимосвязь ядрышка и цитоплазмы. На основании анализа проведенных нами гистохимических и электронномикроскопических исследований можно сказать, что ДЛК вызывал серьезные нарушения в метаболизме рибонуклеопротеидов и в первую очередь РНК на уровне рибосом. Это в определенной степени совпадает с результатами исследований материалов биопсии мозга у больных шизофренией, проведенных Papez, Bateman (1949). Указанные авторы видели «голые» ядра нейронов в связи с почти полным исчезновением РНК. Изменение активности ферментов, в частности моноаминоксидазы, обнаружили при шизофрении Hyden (1954) и Roizin (1955).

П. Е. Снесарев (1934) считал важным морфологическим компонентом шизофрении центральную тинкториальную ацидофилию, которую он расценивал как проявление аноксии. Это дало ему основание рассматривать шизофрению как токсико-гипоксическую энцефалопатию. Эта точка зрения видного отечественного ученого нейроморфолога в настоящее время полностью подтверждается данными гистохимических и биологических исследова-

ний. На подавление окислительных процессов при шизофрении указывает также В. С. Цивилько (1965). В свете этого следует подчеркнуть, что явления центральной тинкториальной ацидофилии были наиболее частыми и почти постоянными морфологическими изменениями, наблюдаемыми нами. Кроме того, исследование реакции окислительных ферментов показало, что их активность под влиянием длительного введения ДЛК существенно изменялась. На основании проведенных исследований не возникает сомнений, что нарушение белкового обмена приводит к патологическим сдвигам в ферментативных процессах, что существенно отражается на функциональной активности нервной клетки.

Выраженные дистрофические изменения в нервных клетках приводили отдельные нейроны и группы их к гибели, что морфологически проявлялось очажками выпадения и разряжения в более филогенетически молодых участках мозга. Участки выпадения и разряжения нервных клеток — нередкая «находка» и при шизофрении. На их наличие при шизофрении указывают многие исследователи (С. М. Мащенко, 1899; В. К. Белецкий, 1938; П. Е. Снесарев, 1950; Э. А. Гербер, 1967; C. Vogt, O. Vogt, 1953, 1957; Lhermitte, 1954, и др.). Эти находки дают основание полагать, что при шизофрении на определенных этапах ее развития безусловно имеет место органическое (необратимое) поражение головного мозга.

Замечательный русский психиатр и морфолог С. А. Суханов еще в конце прошлого века обратил внимание на состояние дендритного аппарата при психических заболеваниях, которые позже стали диагностироваться как шизофрения. С. А. Суханов (1896) совершенно правильно отметил исключительную роль цитоплазматических отростков, являющихся продолжением тела клетки, в нервно-психических процессах головного мозга. Значительно позже на состояние дендритов при шизофрении обратил внимание П. Е. Снесарев (1943), считая, что их гибель и глубокие изменения являются одним из морфологических субстратов этого заболевания. М. О. Гуревич (1945) полагал, что нарушения психики, лежащие в основе шизофрении, обусловлены не столько поражением нейронов, сколько расстройством функции синапсов. Нарушение межнейрональных связей М. О. Гуревич обозначал как асинапсию, как дезинтеграцию.

П. Е. Снесарев (1950) не разделял такой односторонний подход к оценке патологического процесса при шизофрении. Синаптический аппарат нельзя обособить от клетки, как часть от целого. Развивая положение П. Е. Снесарева, В. С. Цивилько (1965) отмечает, что изменения со стороны синаптических образований являются вторичными, вызванными глубокими поражениями самих клеток при шизофрении.

Большой вклад в изучение межнейрональных связей при шизофрении внес А. Д. Зурабашвили (1950, 1958). Автору удалось показать тончайшие изменения синаптического аппарата при этом заболевании. Некоторые изменения, по мнению А. Д. Зурабашвили, особенно при острых и начальных состояниях болезни, частично обратимы. В то же время автор неизменно подчеркивает органичность процесса, гибель нейронов и обеднение коры самыми важными элементами нервной ткани при всех вариантах течения шизофрении.

Грубые изменения со стороны дендритного аппарата и межнейрональных связей при шизофрении дали основание А. Д. Зурабашвили квалифицировать шизофренический процесс как «кортикосинапсотропный токсикоз».

В наших экспериментах также наблюдалось нарушение межнейрональных связей. Можно сказать, что нарушение межнейрональных связей явилось тонким индикатором действия лизергиновой кислоты. Оно проявилось не только при введении больших доз (Б. Р. Нанейшвили, 1967; Э. Н. Попова, 1968), но и значительно меньших, применявшихся нами в эксперименте. При этом значительным изменениям подвергались плазматические шипики дендритов. Указывая на важную роль шипиков в системе аксодендритических связей, С. А. Саркисов (1948) подчеркивал, что в коре мозга, в отличие от нижележащих отделов, аксодендритические связи, осуществляемые с помощью шипиков, приобретают первенствующую роль. При длительном введении ДЛК дендриты набухали, значительно обеднялись шипиками и распадались. Эти изменения протекали параллельно с нарастанием внутриклеточных изменений, особенно цитоплазмы. Значительная часть изменений со стороны дендритного аппарата, несомненно, носила необратимый характер. Выраженные изменения на уровне ультраструктур синаптического аппарата при введении больших доз ДЛК были обнаружены также Н. Н. Боголеповым (1967). При этом

преимущественные изменения были отмечены в синаптических образованиях аксо-дендритического типа.

Как видно из приведенных данных, ДЛК вызывает выраженные изменения со стороны межнейрональных связей.

Представляет несомненный интерес сопоставление локализации изменений в нервной паренхиме при шизофрении и экспериментальном лизергиновом «психозе». О преимущественной локализации изменений при шизофрении в корковых отделах мозга мы уже упоминали. К уже сказанному ранее необходимо добавить, что как в приведенных нами экспериментах с однократным и длительным введением лизергиновой кислоты, так и в морфологических исследованиях Б. Р. Нанейшвили (1967) и Э. Н. Поповой (1968) отмечалось поражение нейронов более филогенетически молодых отделов коры, что является характерным и для шизофренического процесса.

Большинство нейроморфологов, клиницистов и патофизиологов отмечают, что при всех вариантах течения шизофрении имеется постоянное поражение коры, с тем или иным акцентом процесса в подкорковых образованиях (С. М. Мащенко, 1899; А. Д. Любушин, 1902; В. А. Гиляровский, 1939; А. Д. Зурабашвили, 1950; П. Е. Снесарев, 1955).

При гипертоксической форме шизофрении отмечается преимущественная локализация патологического процесса в подкорковой области.

Имеются довольно многочисленные сообщения о несомненном поражении при шизофрении ядер зрительного бугра (C. Vogt, O. Vogt, 1948; Bäumer, 1954; В. С. Цивилько, 1965, и др.). Известно, что зрительный бугор представляет собой крупный транзитный пункт, через центры которого в кору с периферии поступают все восходящие импульсы. Одним из ведущих симптомов при шизофрении является грубое нарушение со стороны эмоциональной сферы, что, несомненно, связано с поражением зрительного бугра.

В. Н. Русских, В. М. Банщиков, В. В. Русских (1969), анализируя данные морфологических изменений головного мозга при шизофрении, отмечали при галлюцинаторно-параноидной шизофрении разрушение межнейрональных связей между корой и зрительным бугром. Подбугорные связи со зрительным бугром и корой, по мнению

авторов, нарушались настолько, что могли вызвать неправильный приток раздражений из стволовой части мозга и этим внести дезорганизацию в деятельность коры соответствующих областей.

Имеется ряд сообщений, указывающих на то, что при шизофрении наблюдаются определенные изменения в нейронах подбугорной области.

Т. И. Юдин (1938) описал при смертельных формах шизофрении стертые контуры, сотовидность и крупнокапельную вакуолизацию нейронов надзрительного, супрахиазмального и тубоинфундибулярных ядер. В. А. Романенко (1965) наблюдал в надзрительном и околожелудочковых ядрах зрительного бугра при гипертоксической шизофрении набухание нейронов, различной интенсивности растворение нисслевских глыбок, выраженную вакуолизацию клеток и мелкие участки выпадения клеток вследствие их гибели.

Wahren (1956) также наблюдал в подбугорной области большие изменения в нейронах в виде гипохромии и появления клеток теней. Наконец, Э. Л. Гербер (1967) в исследовании, посвященном патоморфологии подбугорной области при шизофрении, совершенно определенно указывает на выраженные изменения в надзрительном и паравентрикулярных ядрах подбугорной области при всех случаях шизофрении с непрерывным типом течения. Эти изменения выражались в снижении нейросекреторной активности, сопровождавшей тяжелые дистрофические процессы в нейронах, приводящие последние к гибели.

Некоторые изменения при шизофрении обнаружены в нейронах полосатого тела. Так, В. С. Цивилько (1965) описала в полосатом теле «голые ядра», почти лишенные цитоплазмы.

Если подвести некоторый итог данным литературы о преимущественной локализации морфологических изменений в подкорковых образованиях при шизофрении, то наиболее выраженные изменения наблюдались в зрительном бугре, подбугорной области и в значительно меньшей — в полосатом теле. Однако на первом месте по характеру и тяжести изменений стоят нижневисочные, лобно-теменные и затылочные отделы мозга.

Вернемся к данным наших исследований и немногочисленных работ, посвященных патоморфологии при лизергиновой интоксикации.

Б. Р. Нанейшвили при введении собакам 130 мкг/кг ДЛК выявил, что структурные изменения клеток, их дендритных отростков и межнейрональных связей более резко выступают в лобной и височной областях коры мозга, а также в некоторых ядрах зрительного бугра. Э. Н. Попова (1969) отмечает, что при однократном введении ДЛК 1 мг/кг, т. е. дозы, почти в 8 раз превышающей дозу, примененную Б. Р. Нанейшвили, наиболее заметные изменения наблюдались в нейронах хвостатого ядра, зрительной и слуховых областях коры.

Как при однократном, так и при длительном введении лизергамида мы наблюдали несколько иную картину, сходную с описанной Б. Р. Нанейшвили. Большая длительность эксперимента и достаточное число наблюдений как при однократном, так и при длительном введении ДЛК дают нам право с достаточной степенью достоверности считать, что наблюдаемые изменения были наиболее выражены в верхнем, среднем, нижнем теменных и затылочных полях коры, зрительном бугре и подбугорной области. Изменения в нервных клетках полосатого тела были менее выраженными и появлялись по времени позже, чем в нейронах вышеописанных областей нервной паренхимы. Как видно из приведенных данных, имеется определенный параллелизм в локализации изменений при шизофрении и при экспериментальной лизергиновой интоксикации.

Бесспорным морфологическим субстратом шизофрении являются дистрофические процессы в астроцитарной глии и ареактивность микроглии. Одно из первых исследований, в котором обращалось внимание на глубокую дистрофию астроглии при шизофрении, принадлежит русскому ученому Л. И. Оморокову (1914).

Важной вехой в развитии неврологии явилась разработка П. Е. Снесаревым оригинального метода окраски астроцитарной глии. Это дало ему возможность раскрыть характер дистрофических процессов в астроглии при шизофрении. Не случайно крупный специалист и глубокий исследователь, нейроморфолог и психиатр П. Е. Снесарев предложил рассматривать патологический процесс в головном мозге при шизофрении как дистрофическую Беглиопатическую энцефалопатию. Впоследствии В. К. Белецкий (1930) обнаружил глубокие изменения глиальной системы головного мозга при шизофрении, особенно со стороны мезоглии.

Совершенно очевидно, что глия мозга при шизофрении претерпевает глубокие дистрофические изменения.

Изучение состояния глии при экспериментальных психозах по существу еще только начинается. Так, в работе Morselli, Zarattini (1964) указывается на изменения со стороны глиальных клеток, но, к сожалению, не дается подробного описания характера этих перестроек.

В наших экспериментах удалось проследить изменения всех форм глиальных элементов головного мозга как при однократном, так и при длительном введении лизергамида. Особенно четко морфологические изменения со стороны глии проявлялись при длительном эксперименте, когда они нарастали параллельно с нарастанием дистрофических явлений в нейронах. Клетки астроцитарной глии претерпевали существенные изменения. Они, подобно нейронам, слабо окрашивались и с трудом выявлялись как при обработке срезов по методу Снесарева, так и по методу Кахала. Наиболее выраженные изменения претерпевали цитоплазматические отростки и цитоплазма астроцитов. При длительной интоксикации имело место уменьшение числа отростков, клазматодендроз и нередко кариорексис. Так же как и в нейронах, лизергамид преимущественно поражал цитоплазму астроцитов. Это является еще одним доказательством близкого родства астроцитов и нервных клеток в смысле их происхождения из нейроэпителия. Наблюдения за динамикой реакций со стороны астроцитов и сопоставления отмеченных в них изменений с теми дистрофическими процессами, которые происходили в нейронах, постоянно приводили нас к мысли о теснейшей и неразрывной связи процессов, происходящих в нервной паренхиме и в астроцитарной глии. При этом первоначально возникали дистрофические изменения со стороны астроцитов, а затем уже со стороны нейронов мозга. Такая последовательность этой взаимосвязи подтверждается данными Golgi (1885), Cajal (1899), Hortega (1921), Л. И. Смирнова (1955) в отношении нутритивной функции клеток астроглии. При длительной лизергиновой интоксикации изменения со стороны астроглии были настолько выражены, что вполне можно было говорить о глиопатической дистрофии.

На всех этапах эксперимента мы не могли обнаружить грубых дистрофических изменений со стороны олигодендроглии. Отмечалась лишь определенная реактивность ее в виде так называемого сателлитоза и увеличе-

ния числа клеточных элементов в белом веществе головного мозга на определенных этапах эксперимента, когда дистрофические изменения в нейронах достигали выраженного уровня. Скопление глиальных клеток вокруг поврежденных нейронов — сателлитоз, по мнению нейроморфологов, обусловлено функциональным напряжением нейронов, ведущим к увеличению числа «спутников». Описанные реакции олигодендроглиоцитов, по-видимому, связаны с их основной функцией межуточного обмена, что убедительно доказано работами В. К. Белецкого (1938, 1965).

Дистрофические изменения со стороны микроглии при шизофрении описаны многими авторами (Л. И. Омороков, 1914; П. Е. Снесарев, 1934, 1955; В. С. Цивилько, 1965, и др.). Эти данные стали достоянием руководств по психиатрии. Выраженные явления аплазии микроглии дали основание В. К. Белецкому оценивать шизофренический процесс как «мезенхимопатию». Состояние микроглиальных элементов головного мозга в значительной степени определяет уровень защитных и реактивных сил организма и, в частности, центральной нервной системы.

Работами ряда исследователей (О. В. Кербиков, 1962; С. Ф. Семенов, 1965) убедительно показано извращение и снижение иммунологической реактивности у больных шизофренией. В связи с этими данными мы обращали особое внимание на состояние микроглиоцитов при лизергиновой интоксикации. Мы наблюдали совершенно определенные дистрофические изменения со стороны микроглиоцитов в виде атрофии их тел и отростков, явлений фрагментации ножек и гибели клеток на всех этапах эксперимента. Реактивность микроглиоцитов была явно подавлена в результате лизергиновой интоксикации. Даже на тех этапах эксперимента, когда имели место выраженные дистрофические изменения в нейронах вплоть до их гибели, мы не наблюдали реактивности этих форм глиальных элементов, «локально специализированных на продукты метаболизма и дезинтеграции нервных клеток» (Л. И. Смирнов, 1935).

Наконец, заслуживает внимания еще один довольно постоянный морфологический признак шизофрении по П. Е. Снесареву — наличие сосудистых изменений. Тяжелые гемодинамические и ликвородинамические нарушения в случаях острой шизофрении наблюдали В. С. Цивилько (1965), А. П. Левкович-Соколова (1968). По мне-

нию П. Е. Снесарева, сосудистые нарушения связаны с нарушением сократительной функции капилляров и с дистрофией глии.

Известно, что у больных хронически текущими формами шизофрении наряду с гемодинамическими и ликвородинамическими расстройствами отмечается фиброз мягких мозговых оболочек (В. С. Цивилько, 1965), безусловно способствующий нарушению ликворообращения.

Уже на первых этапах проведенных нами исследований обращали на себя внимание выраженные гемодинамические нарушения у животных. Когда эти нарушения были прослежены на протяжении длительного срока введения лизергамида, стало ясно, что это — проявления реакции сосудов головного мозга на введение препарата. На всех этапах экспериментов, как это видно из предшествующих разделов работы, сосудистые изменения являлись одним из постоянных и характерных признаков лизергиновой интоксикации. Необходимо подчеркнуть, что эти изменения, достигнув какой-то определенной степени выраженности, как бы стабилизировались и в дальнейшем лишь можно было отметить утолщение сосудистых стенок.

Таким образом, сравнение патоморфологических признаков, наблюдаемых при шизофрении у человека, с данными морфологического исследования головного мозга крыс при однократном и длительном введении лизергамида показывает, что между ними имеется очень много общих черт. Это дает основание предполагать наличие некоторых общих закономерностей в патогенетических механизмах развития шизофренического процесса и экспериментального лизергинового психоза.

П. Е. Снесарев подчеркивал, что в патологический процесс при шизофрении включаются все структуры мозговой ткани. Эта точка зрения подтверждена нами морфологическими данными. На каждом этапе всех серий экспериментов мы также постоянно констатировали, что патологические изменения в той или иной степени распространялись на все структуры мозговой ткани. Что касается попыток определить характер патологического процесса в головном мозге при шизофрении как «мезенхимопатия» (В. К. Белецкий, 1938), «дистрофическая глиопатическая энцефалопатия» (П. Е. Снесарев, 1933, 1934), «асинапсия» (М. О. Гуревич, 1948), «кортико-синапсотропный токсикоз» (А. Д. Зурабашвили, 1950), то

они не отражают общебиологического характера процесса и по существу являются структурно-морфологическими. Наиболее удачное определение сущности этого процесса дано П. Е. Снесаревым в его последних работах, а именно «токсикогипоксическая энцефалопатия». Развивая определение П. Е. Снесарева, его последовательница В. С. Цивилько (1965) дает следующую характеристику процесса при шизофрении: «трофическая дисциркуляторная токсикогипоксическая энцефалопатия». Этим определением она подчеркивает, что при шизофрении в первую очередь нарушаются обменные процессы в головном мозге. Дальнейшие гистохимические исследования на уровне ультраструктурных нервных клеток, несомненно, уточнят характер многих еще не совсем ясных процессов, происходящих в головном мозге при шизофрении.

Морфологические изменения, которые мы наблюдали в головном мозге экспериментальных животных при лизергиновой интоксикации, также можно охарактеризовать как токсическую энцефалопатию, поставив на первое место токсический фактор, проявление которого является абсолютно бесспорным. Гистохимические и электронно-микроскопические данные показали, что в нервных клетках ранее всего нарушается белковый обмен, обмен нуклеопротеидов, преимущественно цитоплазматической РНК, а уже затем выявляется комплекс остальных изменений, в частности, связанных с гипоксией. ДЛК является преимущественно цитоплазматическим ядом не только нейронов, но и глиальных элементов мозга. Поэтому характер процесса в мозге при экспериментальном лизергиновом психозе мы определили как «токсико-трофическую энцефалопатию», подобно тому как определил характер шизофренического процесса П. Е. Снесарев (1934).

Естественно может возникнуть вопрос: не являются ли морфологические изменения в центральной нервной системе при лизергиновой интоксикации вторичными, т. е. следствием первичного поражения органов желудочно-кишечного тракта? Известно, что «теория аминотоксикоза» при шизофрении, разработанная Buscaino (1920, 1958), нашла довольно большое число приверженцев среди психиатров Западной Европы. В отношении лизергиновой интоксикации на этот вопрос мы можем ответить отрицательно. При длительном введении лизергамида первые изменения со стороны внутренних органов мы наблюдали через 2 нед после начала эксперимента, в то

время как довольно выраженные морфологические изменения в головном мозге отмечались уже в начале эксперимента и достигали выраженной степени уже через неделю. К тому же дистрофические изменения в печени и почках не могли быть причиной тяжелого токсикоза, так как они не носили характера диффузного поражения этих органов и развитие их не вносило каких-либо новых качественных сдвигов в течение патологического процесса. В то же время известно, что у человека психотическое состояние развивается уже через $1-1^1/_2$ ч после введения ДЛК.

На основании данных литературы и проведенных нами экспериментов можно считать установленным, что морфологические изменения со стороны нейронов, глии и сосудов проявляются уже через несколько часов после введения препарата и в последующем нарастают параллельно длительности интоксикации. Критерием избирательности действия ДЛК на мозговые структуры может служить тяжесть поражения их и нарастание степени дистрофических процессов. Дистрофические изменения обнаружились в нервных клетках ранее, чем во внутренних органах, и носили диффузный характер.

Это дает основание считать, что патологический процесс при экспериментальном лизергиновом психозе начинается в нейронах головного мозга.

Как в теоретическом, так и практическом отношении важно проследить, имеется ли связь клинических проявлений с характером морфологических изменений в головном мозге при введении ДЛК.

Исследования поведения животных при введении различных доз ДЛК (Adey, 1963; Н. И. Лагутина, Г. Н. Мильштейн, 1964; Adey e. a., 1968, и др.) показали, что условнорефлекторная деятельность под действием препарата значительно нарушалась. Нарушались даже прочные, выработанные и наблюдаемые в течение многих месяцев и даже нескольких лет условные рефлексы. Наряду с этим под влиянием лизергамида снижалась скорость выработки условных рефлексов или они вообще не вырабатывались. Как известно, выработка и закрепление условнорефлекторных связей у животных обусловлены хотя и примитивной, но аналитико-синтетической деятельностью, неразрывно связанной с функцией более сложно организованных корковых образований молодой коры. При введении животным ДЛК мы отмечали резкие

изменения в поведении животных, причем обращало на себя внимание выраженное обострение аффекторно-рецептивных реакций. Крысы становились повышенно агрессивными, обостренно реагировали на различные раздражители. Временами они к чему-то прислушивались или, как бы почувствовав опасность, отскакивали в сторону. Подобные реакции при введении лизергиновой кислоты наблюдали многие исследователи (Ф. Н. Иванова и др., 1964; Doepfner, 1962, и др.).

Галлюцинаторный эффект под влиянием ДЛК у обезьян и кошек наблюдали Cohen (1964), Adey с соавторами (1968). Все эти проявления действия ДЛК на животных вызывают пристальный интерес к возникающим при этом морфологическим изменениям в нейронах коры зрительного бугра и подбугорной области. Как мы уже отмечали, патоморфологические изменения в головном мозге локализовались преимущественно в филогенетически молодых областях коры, где они были представлены довольно диффузно, в подбугорной области, зрительном бугре и в менее выраженной степени — в полосатом теле.

На основании многочисленных исследований установлено, что зрительные бугры являются как бы коллектором, через который проходят в кору мозга все афферентные импульсы от всех рецепторов организма. Ни один аффекторный импульс не может дойти до мозговой коры, не пройдя через область зрительного бугра (К. М. Быков и др., 1954).

Поражение зрительных бугров ведет к резким нарушениям рецепции. Выраженные нарушения со стороны вегетативной нервной системы, которые наблюдаются у животных: мидриаз, экзофтальм, тахипноэ, тремор, повышение амплитуды и частоты сердечных сокращений, нарушение терморегуляции, определенные нейро-гуморальные сдвиги, безусловно, связаны с нарушениями функции подбугорной области (Н. М. Вавилова и др., 1963; М. Ф. Мешман, 1965; Rit e. a., 1962; Sackler e. a., 1962; Cerletti, 1963; Weltman e. a., 1963; Morselli, Zarrattini, 1964, и др.). Известно, что подбугровой области мозга принадлежит важнейшая роль в реакции адаптации и регуляции всех вегетативных функций организма.

С помощью электрофизиологических и ауторадиографических методов исследования (Г. И. Мильштейн и др., 1963; В. Ф. Мешман, В. П. Данилюк, 1965; Hoagland, 1957; Kee, 1963, и др.) установлено, что лизергиновая

кислота оказывает выраженное действие на зрительный бугор, подбугорную область и полосатое тело.

Безусловно, полученные на животных данные нельзя отождествлять с результатами клинико-экспериментальных исследований на людях, особенно, когда это касается центральной нервной системы и вопросов психологии. Проявление психотропного действия препарата у человека имеет свои качественные особенности, обусловленные высокой степенью дифференцировки основных сфер психической деятельности.

В то же время известно, что все основные знания, которыми располагает нормальная физиология, добыты в результате многочисленных экспериментов на животных. Поэтому мы полагаем, что проведение некоторых определенных аналогий в отношении наших экспериментов вполне возможно.

Результаты психологических исследований при экспериментальном лизергиновом психозе указывают на выраженные психопатологические отклонения во всех сферах психической деятельности (Roubicek, 1958; Brattemo и Lassenius, 1963; Cohen, 1964; Honigfeld, 1965; Langs, 1967, и др.). Наиболее стойкими и постоянными являются нарушения восприятия в виде различных зрительных галлюцинаций и иллюзий, характеризующихся большим диапазоном динамически меняющихся цветовых оттенков. Появляется своеобразная доминанта в зрительном анализаторе, когда различного рода внешние раздражители, в частности звуки, преформируются в зрительные ощущения. Как отмечают некоторые испытуемые, каждый тон или звук начинает вызывать эквивалентную ему цветовую картину. В галлюцинаторных образах преобладают диспропорции, искажения и абстрактность. Галлюцинаторные переживания не связаны с нарушениями в периферическом конце зрительного анализатора, так как они наблюдаются и у слепых от рождения. По-видимому, появление их обусловлено определенными нарушениями в коре головного мозга, а также подкорковых структурах. Об этом свидетельствует сложность галлюцинаторных переживаний и определенная связь их с прошлыми событиями, которые действительно имели место и зафиксировались в памяти. Нарушения восприятия неразрывно связаны с процессами памяти и мышления и вместе с тем с функцией всех структурных образований коры головного мозга.

Во время служебной командировки в Чехословакию нам была предоставлена возможность наблюдать за больными, которым проводилось лечение лизергамидом главным образом по поводу различного рода неврозов. Поражала многокрасочность и абстрактность зрительных галлюцинаций у этих больных и неразрывная связь их с определенными событиями из прошлой жизни. Связь эта провоцировалась влиянием каких-то факторов внешней среды, незаметных для наблюдателя, но для обостренного восприятия больного приобретающих особую значимость. При этом в памяти по принципу ассоциативной связи оживлялись события, аналогичные зафиксированным в его сознании в момент действия ДЛК. Объем припоминаемых событий был довольно узок. За короткий промежуток времени в памяти больного оживлялись события, прямо или косвенно связанные с первоначальным восприятием, и проносились перед его мысленным взором со скоростью быстро раскручиваемой ленты киноаппарата, но в обратном порядке от детства до настоящего момента.

По мнению многих исследователей, отмечаются также глубокие нарушения в пространственной ориентации вследствие нарушения зрительного и соматического восприятия (восприятия своего тела). Повреждаются процессы мышления, концентрация мысли. У больных появляются ощущение потери контроля над мыслями, потеря самосознания, чувство ослабления собственного «я».

Вместе с нарушениями в познавательной сфере появляются двигательно-волевые нарушения. Заметно ослабевает психическая активность, способность двигаться, говорить и вместе с тем наблюдается примитивизация поведения. По клиническим проявлениям это состояние можно классифицировать как острый психоз.

Описанные психопатологические нарушения, вызываемые ДЛК, дают основание полагать, что даже ничтожно малые дозы препарата вызывают глубокие и диффузные изменения в центральной нервной системе, преимущественно на уровне коры и ближайших подкорковых образований.

Многие исследователи (Linton, Langs, 1962; Klee, 1963; Cohen, 1964, и др.) обращают внимание на выраженные вегетативные нарушения, наблюдаемые при ДЛК-интоксикациях в виде повышения пото- и слюноотделения, мидриаза, появления тошноты и др. Не исключе-

на возможность, что описанные вегетативные сдвиги обусловлены непосредственным влиянием лизергиновой кислоты на ядра подбугорной области.

Имеются все основания полагать, что при экспериментальном лизергаминовом психозе выраженные патологические изменения охватывают не только кору головного мозга, но и структуры зрительного бугра и подбугорной области.

В заключение мы считаем необходимым обратить внимание еще на одно интересное явление. В конце 4-недельного эксперимента, когда токсико-дистрофические изменения распространялись на основное количество нейронов, и можно было наблюдать значительное число очажков выпадения в коре, зрительном бугре и подбугорной области, общее физическое состояние животных оставалось относительно удовлетворительным. Такого рода наблюдения являются редкостью для психоза, при котором, по выражению В. С. Цивилько (1965), отмечаются морфологические своеобразные «церебральные кахексии» при относительно удовлетворительном соматическом состоянии больных.

Психотропное действие лизергиновой кислоты поставило перед исследователями ряд трудных вопросов, основным из которых остается вопрос о механизме действия этого вещества на организм и, в частности, на головной мозг. Многочисленные биохимические исследования позволяют считать, что под влиянием ДЛК нарушается внутриклеточный белковый обмен и, в частности, ферментные системы мозга. Несмотря на большое количество исследований, остается неясным, каково влияние ДЛК на медиаторы нервной системы — серотонин и адреналин. Однако ни у кого не вызывает сомнения, что именно нарушением белкового обмена и ферментных систем мозга, по-видимому, можно объяснить значительное подавление при введении лизергиновой кислоты и ее производных биоэлектрической активности мозга и синаптических связей.

На основании собственных исследований и данных литературы мы построили следующую рабочую гипотезу механизма действия лизергамида, включающую в себя ряд этапов.

1. ДЛК как пусковой фактор вызывает нарушение обмена белков, в частности нуклеопротеидов на уровне цитоплазмы (дистрофический процесс охватывает цито-

плазму пр... ительной сохранности функции ядра и ядрышка).

2. Нарушение белкового обмена приводит к изменениям в ферментных системах нервных клеток.

3. Нарушение белкового обмена и окислительно-восстановительных процессов приводит к истощению внутриклеточных энергетических запасов и снижению функциональной активности нейронов. В результате как вторичное явление наблюдается нарушение межнейрональных связей и синаптической активности.

4. Дистрофические процессы протекают в глиальных клетках мозга эктодермального происхождения (астроглии). Эти изменения в глии приводят к вторичным нарушениям в межуточном обмене мозга.

5. Психотропный эффект ДЛК, по-видимому, связан с его избирательным действием на филогенетически молодые отделы коры мозга, зрительный бугор и подбугорную область.

6. Кортикотропный эффект продолжается до тех пор, пока в организме присутствуют хотя бы следы ДЛК, оказывающие избирательное действие на внутриклеточный обмен.

ГЛАВА IV

# ВЛИЯНИЕ ГАЛОПЕРИДОЛА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ ЛИЗЕРГИНОВУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ

## Некоторые клинико-экспериментальные данные о действии галоперидола

За последние годы проведен ряд исследований, посвященных поискам эффективных антидотов лизергиновой кислоты. Исследования проводились как на животных, так и на людях (здоровых и больных).

Апробировано большое количество веществ, способных купировать экспериментальный психоз. Применявшиеся препараты можно разбить на ряд групп: 1) нейролептические средства (аминазин, резерпин, галоперидол и др.); 2) снотворные (барбамил и др.); 3) стимуляторы центральной нервной системы (фенамин, кофеин); 4) витамины (никотиновая кислота); 5) стероидные гормоны (кортизон, преднизон); 6) антагонисты симпатической нервной системы (атропин, эрготамин и др.).

На способность аминазина купировать лизергиновый психоз указывают ряд исследователей.

Клинико-экспериментальные наблюдения не оправдали надежд на блокирующие свойства резерпина в отношении ДЛК при предварительном его применении.

По данным Freedman с соавторами (1964), предварительное введение резерпина усиливает действие ДЛК, повышая средство этого препарата к белкам плазмы.

Однако резерпин, принятый на высоте лизергинового психоза, обычно купирует последний, хотя менее постоянно, чем аминазин (Г. В. Столяров, 1964).

Представляет интерес предварительное применение ряда препаратов для купирования лизергинового психоза у здоровых людей.

Pare и La Brosse (1963) показали, что предварительное применение серотонина купирует симптомы, вызываемые ДЛК; однако серотонин дает нежелательные побочные действия (желудочно-кишечные расстройства и некоторое снижение артериального давления).

Сведения о влиянии барбитуратов на лизергиновые психозы противоречивы. Блокирование психоза под действием барбитуратов связано с погружением человека в сон (Cohen, 1964).

Иногда эффективными антидотами ДЛК оказываются стимуляторы центральной нервной системы — фенамин, кофеин, снимающие сонливость, характерную для лизергинового психоза.

Никотиновая кислота, применяемая на высоте лизергинового психоза, подобно резерпину, купирует его, однако введенная до лизергиновой кислоты она лишь смягчает галлюцинации, обостряя другие психические проявления (Г. В. Столяров, 1964).

Применение кортизона (L. Clark, R. Clark, 1956) и преднизона (Abramson, 1960) не оказывало заметного влияния на психоз, вызванный ДЛК.

Предварительное введение атропина здоровым людям не изменяло характера лизергинового психоза, хотя следовало бы ожидать усиления симпатомиметического действия ДЛК и вместе с тем и психотомиметического эффекта (Clark, Bleiss, 1957).

По мнению Roubiček (1958), наиболее эффективными средствами при лечении лизергиновых психозов являются аминазин, меллерил и гораздо менее эффективными — резерпин, барбитураты и никотиновая кислота.

Следует также отметить, что некоторые рекомендованные антидоты ДЛК могут вызывать в ряде случаев вместо купирования обострение экспериментального психоза. Указанные недостатки перечисленных препаратов направили наше внимание в сторону поиска более эффективных нейролептических средств с целью купирования лизергинового психоза.

Поскольку ДЛК, согласно данным литературы и нашим наблюдениям, почти постоянно вызывает возбуждение и гиперактивность животных, мы стремились подобрать такое средство, которое способно было бы снимать возбуждение, подавлять спонтанную активность и вместе с тем было бы малотоксичным. Таким средством оказался галоперидол, являющийся высокоэффективным в лечении различных психотических состояний.

Галоперидол синтезирован группой бельгийских исследователей (Janssen e. a., 1959). Он является 4′-флуоро-4′-флуоро-4-[4′(4″-хлорфенил)-4 окси] пипиридинобутирофеноном и имеет следующую формулу:

$$F\text{—}C_6H_4\text{—}C\text{—}CH_2\text{—}CH_2\text{—}CH_2\text{—}N$$

OH

Cl

Препарат выпускается рядом фармацевтических фирм Бельгии, Франции, Швеции, ФРГ и др. в виде раствора (в ампулах) для внутривенного и внутримышечного введения, а также в виде таблеток и капель для перорального употребления.

По данным Janssen с соавторами (1960), галоперидол в дозе 4 мг/кг снижает моторную активность у мышей; доза 9 мг/кг вызывает сонливость, а дальнейшее повышение дозы ведет к развитию каталепсии, судорог и паралича конечностей. Смертельная доза составляет для мышей 54 мг/кг, для крыс — 67,7 мг/кг. По данным большинства авторов, длительное введение животным различных доз галоперидола вплоть до 10—15 мг/кг не вызывает видимых токсических явлений.

Исследования на животных показали, что галоперидол, обладая выраженным нейролептическим действием, в то же время не оказывает почти никакого влияния на вегетативную нервную систему (не изменяет артериального давления, не вызывает расширения зрачков и т. п.).

Преимуществом галоперидола перед другими нейролептиками является также его малая токсичность. Нейролептическое действие галоперидола на животных выражается в подавлении спонтанной активности, замедлении выработки условных рефлексов, в подавлении состояния возбуждения.

Клиническое применение препарата при состояниях психомоторного возбуждения различной этиологии показало его высокую эффективность.

Одним из ценных качеств галоперидола является его способность снимать возбуждение, не вызывая у больных сонливости и вялости.

Галоперидол получил широкое применение в психиатрической практике. Он оказался весьма эффективным при лечении алкогольных психозов, эпилепсии, неврозов, различных психотических состояний. По данным ряда

авторов, галоперидол также эффективен при лечении маниакальных состояний.

Согласно данным литературы, галоперидол неэффективен при депрессивных состояниях, если только они не сочетаются с тревожной ажитацией и беспокойством, которые снимаются галоперидолом.

Высокоэффективным оказался галоперидол при лечении шизофрении, особенно параноидной формы, купируя или полностью снимая «чувственную окраску» бредовых переживаний (Г. Я. Авруцкий, 1963; Ю. А. Александровский, 1964, и др.).

Многие авторы указывают на эффективное антигаллюциногенное действие галоперидола (главным образом в отношении слуховых галлюцинаций).

Таким образом, согласно данным литературы, галоперидол является эффективным средством, снимающим аффективную напряженность, психомоторное возбуждение и острые бредовые состояния. Кроме того, он значительно менее токсичен, чем другие препараты. Эти свойства галоперидола послужили основанием к применению его нами в терапевтических целях в качестве блокатора экспериментальных психозов у животных.

Морфологические работы, посвященные изучению действия галоперидола на головной мозг, очень немногочисленны (Terranova, Vanni, 1960; Terranova, 1961; Vanni, Giove, 1964). Авторы отмечают, что морфологические изменения наблюдаются преимущественно в среднем мозге. Небольшие дозы препарата вызывают усиление тинкториальных свойств нейронов с тенденцией к гиперхроматозу. При введении больших доз наблюдалось снижение тинкториальных свойств цитоплазмы с появлением «исчезающих» нейронов. Указанные работы посвящены преимущественно изучению действия галоперидола при однократном его введении.

## Патоморфологические изменения в головном мозге при однократном введении галоперидола

Нами в течение длительного времени проводились морфологические исследования головного мозга при длительном введении галоперидола. Наряду с этим нас интересовала динамика изменений в корковом отделе двигательного анализатора через различные сроки после введения препарата. В соответствии с этим нашим со-

трудником В. С. Воробьевым было проведено исследование морфологических изменений, возникающих через 1, 4, 8, 12 и 24 ч после введения галоперидола экспериментальным животным в дозе 1 мг/кг внутримышечно.

Данные светооптического и электронномикроскопического исследования показали, что ганглиозные клетки имели признаки умеренного набухания уже через 1 ч после введения галоперидола. Ядра были несколько увеличены, цитоплазма выглядела набухшей. Большинство дендритов находилось также в состоянии набухания и было обеднено шипиками. Тинкториальные свойства нейронов были хорошо выражены.

Через 4 ч существенных изменений не отмечалось. Появлялись отдельные гиперхромные нейроны. У некоторых нейронов контуры дендритов становились неровными и почти не содержали шипиков. Спустя 8 ч увеличилось количество гиперхромных нейронов. Отмечалось уменьшенное количество шипиков на дендритах. Через 12 ч отмечалось уменьшение явлений набухания нейронов, на поверхности дендритов четко определялись шипики. Через 24 ч состояние ганглиозных клеток полностью нормализовывалось. Сохранялись гиперхромные клетки. Распределение и число шипиков на поверхности дендритов были такими же, как у контрольных животных. Электронномикроскопическое исследование позволило выявить характер этих изменений на субклеточном уровне.

Под действием галоперидола на первых этапах эксперимента наблюдалась гиперхромия (по-видимому, связанная с накоплением белков и РНК) и значительное подавление синаптической активности. Через 1 и 4 ч после введения галоперидола в пресинаптических мешочках нейропиля наблюдались смещение конгломерата синаптических пузырьков в центральные зоны, частичное разрушение и слияние их между собой.

В цитоплазме гиперхромных нейронов наблюдалось большое количество свободных рибосом (рис. 24). Особый интерес представляло исследование ультраструктур крупных, гиперхромно окрашенных нейронов. Гиперхромия нервных клеток в головном мозге наблюдалась многими морфологами и была обусловлена разными факторами, в том числе и действием нейротропных препаратов.

Электронномикроскопические исследования показали, что гиперхромии соответствует повышенная концентрация



Рис. 24. Кора головного мозга. Двигательная область. Ствол дендрита содержит большое количество полисом, свободных рибосом. Набухшие митохондрии. Через 1 ч после введения галоперидола. Электронограмма. ×68 000.

белков наряду с интенсивным развитием ультраструктур, входящих в синаптический аппарат нейрона.

Нам удалось наблюдать интенсивное развитие гипертрофированных ганглиозных клеток в коре головного мозга под влиянием галоперидола. Появление такого рода клеток связывают с компенсаторно-приспособительными изменениями в нервной системе в ответ на патогенное воздействие. А. И. Струков и С. К. Лапин (1956) наблюдали два типа этих изменений в эксперименте: 1) клеточный — в виде деления нервных клеток, регенерации и образования коллатералей на дендритах и аксонах и т. д.; 2) внутриклеточный — увеличение, гипертрофия ядра и ядрышек, повышение содержания в них РНК, гипертрофия глыбок базофильного вещества.

Внутриклеточная гиперплазия ультраструктур приводит к гипертрофии клеточного тела. Число митохондрий и пластинчатый комплекс в гипертрофированной клетке увеличиваются, ферментативные процессы активизируются. Мы также наблюдали под влиянием галоперидола выраженные изменения в митохондриях — органеллах, ответственных за внутриклеточные ферментативные процессы. Так, через час после введения препарата повсеместно отмечалось выраженное набухание митохондрий, сохранившееся и через 4—8 ч (см. рис. 24). В дальнейшем, спустя 12 и 24 ч, наблюдалось большое количество крупных сжатых митохондрий, с плотно укомплектованным набором крист, располагающихся в гипертрофированных, гиперхромных нейронах. Такое состояние митохондрий принято связывать с высокой их активностью. Одновременно с этим в цитоплазме гипертрофированных нейронов выявлялись хорошо развитая сеть каналов зернистой цитоплазматической сети и большая насыщенность рибосомами и полисомами. Таким образом, под влиянием галоперидола оживлялись внутриклеточные регенераторные процессы.

Хотя внутриклеточный тип регенерации наблюдается во всех без исключения тканях, он наиболее характерен для центральной нервной системы, отличающейся высокодифференцированной организацией. Многочисленные исследования показали, что гипертрофия клетки, развивающаяся в результате воздействия патогенного фактора, является обратимой. Через некоторое время после прекращения действия патогенного фактора клетка приобретает свой обычный вид. Интенсификация процесса



Рис. 25. Кора головного мозга. Двигательная область. В профиле среза аксона наблюдаются крупные митохондрии с плотно лежащими кристами. Через 12 ч после введения галоперидола. Электронограмма. ×53 000.

физиологической внутриклеточной регенерации по Д. С. Саркисову (1967) является одним из важнейших приспособлений, обеспечивающих длительную напряженную работу клетки и, следовательно, органа.

Наблюдаемое нами первоначальное угнетающее действие галоперидола на поведение животных, по-видимому, связано с угнетением межнейрональных связей. Мы

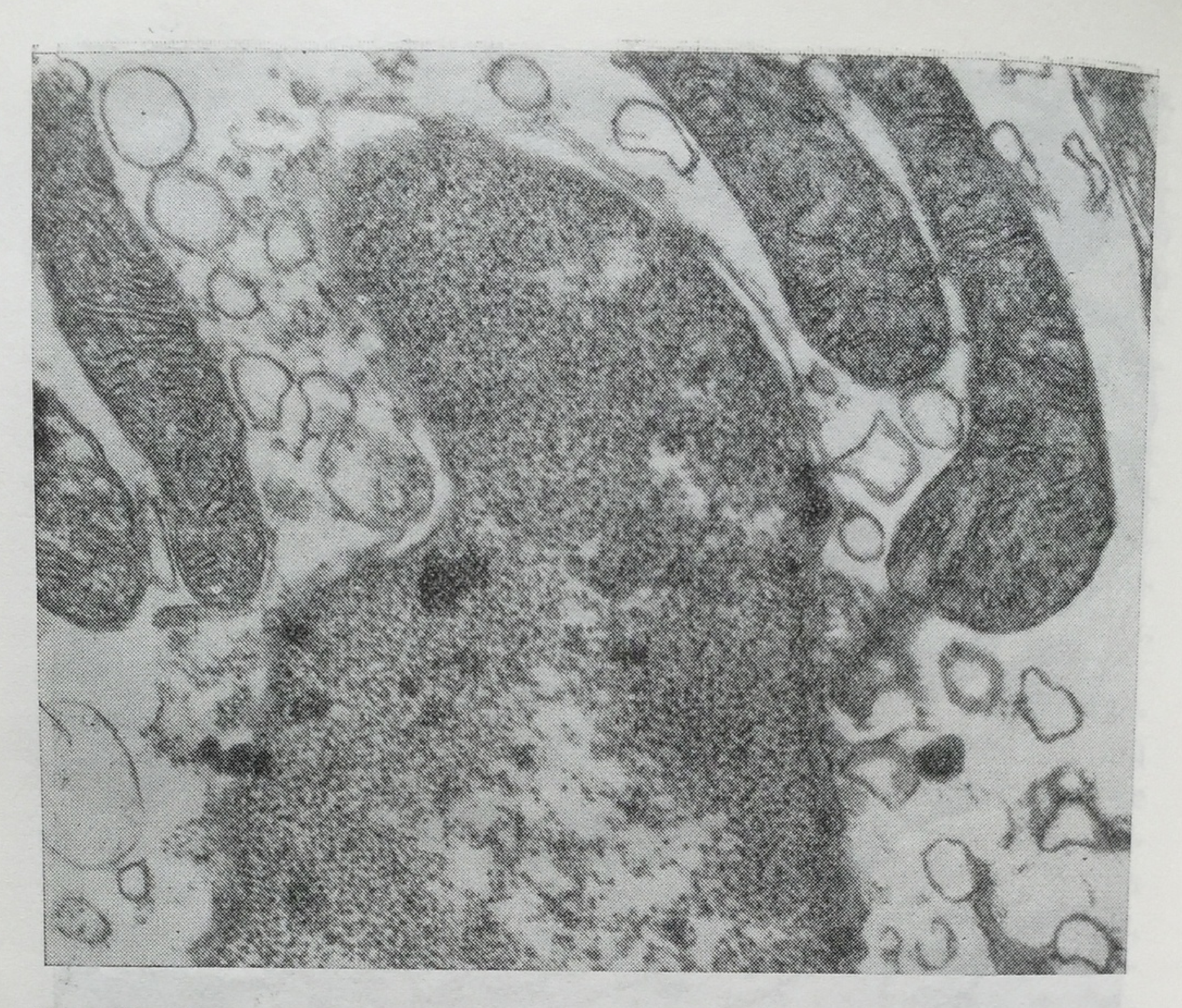


Рис. 26. Кора головного мозга. Двигательная область. Астроцит. Ядро заполнено крупными гранулами хроматина, к поверхности ядра прилежит большое количество разной величины везикул. Митохондрии с плотным матриксом и узкими длинными кристами. Через 4 ч после введения галоперидола. Электронограмма. ×38 000.

наблюдали под действием этого препарата разрушение и растворение синаптических пузырьков, обеспечивающих межнейрональные контакты. Одновременно с этим наблюдались неровность дендритов и почти полное отсутствие на них шипиков.

Параллельно с нормализацией состояния внутриклеточных структур происходило восстановление межнейрональных связей. При этом нередко можно было отметить некоторое усиление синаптической активности, когда в пресинаптических мешочках наблюдались мелкие гиперосмированные митохондрии с плотным набором крист (рис. 25).

Как известно, метаболизм нейрона, насыщенного мембранными структурами, характеризуется высокой интенсивностью потребления кислорода и глюкозы из тока крови не непосредственно, а через промежуточные структурные элементы нервной ткани — глиальные клетки. По-

этому всякое воздействие на нейрон приводит к изменениям химических свойств не только нейрона, но и окружающих его глиальных клеток. Под действием галоперидола мы могли наблюдать активацию астроцитарной глии, которая выражалась в увеличении гранул хроматина в ядре, появлении в перинуклеарной зоне и отростках скопления полисом, везикул, гиперосмированных митохондрий (рис. 26).

## Патоморфологические изменения в головном мозге при длительном введении галоперидола

Изменения в поведении животных отмечались через 20—30 мин после внутримышечного введения препарата в виде появления небольшой вялости и заторможенности. Эти явления оставались в течение $2^{1}/_{2}$—3 ч, после чего поведение животных мало чем отличалось от поведения контрольных. Выраженное нейролептическое действие препарата начинало проявляться в конце 2-й недели эксперимента, когда у крыс развивалось состояние мышечной скованности, напоминающее каталепсию. Они легко давались в руки и долго оставались в приданной им позе. Агрессивные реакции полностью отсутствовали. Наиболее отчетливо описанные симптомы проявлялись через 20—30 мин после введения галоперидола и сохранялись в течение 6—8 ч. В дальнейшем, до следующего введения препарата, у животных сохранялось состояние брадикинезии и некоторой скованности движений. Необходимо подчеркнуть, что крысы, хотя полностью съедали весь суточный рацион пищи, плохо прибавляли в массе. Об этом можно судить по динамике изменения массы, которая была очень незначительна. В большинстве случаев масса крыс имела тенденцию к снижению.

Обращало на себя внимание, что подопытные животные по сравнению с контрольными отставали в физическом развитии.

Анализ данных литературы и материалов собственных исследований свидетельствует о том, что в картине морфологических изменений, наблюдаемой в головном мозге и внутренних органах животных при длительном введении галоперидола, много общих черт с морфологическими изменениями, вызываемыми хронической интоксикацией аминазином и резерпином. Это и понятно, так как и по своему клиническому эффекту эти препараты во

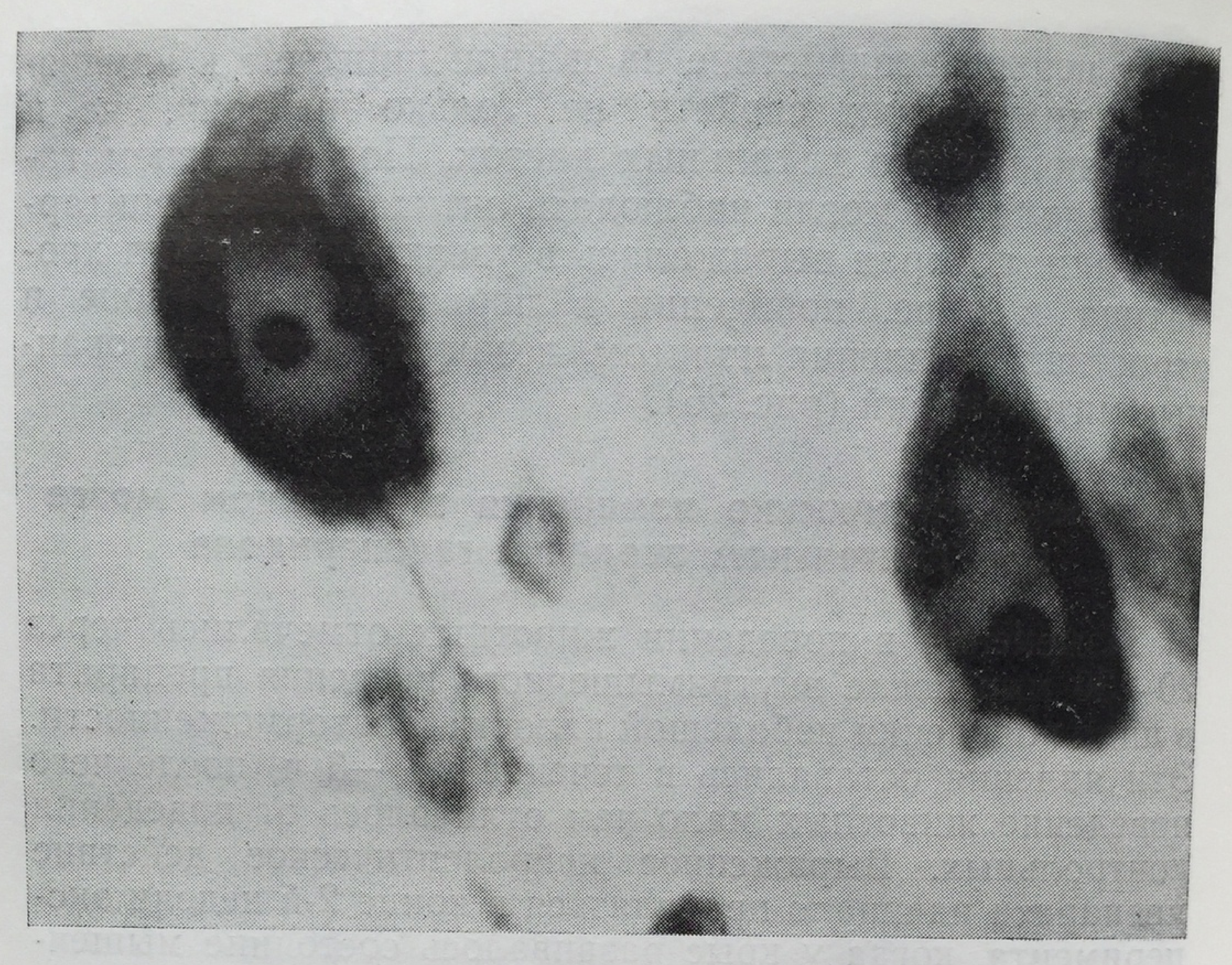


Рис. 27. Набухание апикальных отростков и усиление тинкториальных свойств цитоплазмы нейронов коры головного мозга. Окраска по Нисслю. ×600.

многом сходны. Важной особенностью нейролептического эффекта галоперидола является его меньшая токсичность по сравнению с другими нейролептиками. Это свойство галоперидола проявлялось и при морфологическом исследовании.

Первые признаки морфологических изменений обнаруживались уже через неделю после начала введения препарата в виде набухания нейронов и изменений тинкториальных свойств цитоплазмы с наклонностью к базофилии и гиперхроматозу. Вместе с тем отмечались некоторые сдвиги в состоянии ядерного аппарата и глыбок базофильного вещества (рис. 27).

Изменения в головном мозге наиболее заметно проявлялись в лобно-теменных и особенно двигательной области коры и подкорковых узлах. Ядра нейронов также несколько набухали и просветлялись, ядрышки несколько увеличивались и гиперхромно закрашивались. Глыбки базофильного вещества диффузно рассредоточивались по цитоплазме в виде мелкогранулярных структур.

Гистохимические исследования РНК показали, что эта наиболее лабильная внутриклеточная структура проявила определенную реактивность на действие галоперидола в виде некоторой гиперпродукции.

Со стороны глиальных элементов обнаруживались лишь нерезко выраженные признаки реактивности астроглии в виде небольшого набухания клеточных тел и наклонности ядер к гиперхромии.

Изменения со стороны сосудов и внутренних органов были очень незначительные и проявлялись в виде умеренного полнокровия.

В последующем морфологические изменения динамически нарастали в соответствии с длительностью эксперимента. На 21-й день эксперимента морфологические изменения той или иной степени выраженности наблюдались уже на всех уровнях головного мозга, причем изменения по своему характеру были далеко неоднородны. Наряду с усилением тинкториальных свойств и гиперхромией цитоплазмы наблюдался совершенно противоположный тип изменений — гипосоматохромия. Подавляющее большинство клеток составляли гиперхромно набухшие нейроны. Этот процесс доминировал и лишь в нервной паренхиме полосатого тела, особенно хвостатого ядра и скорлупы, подавляющее большинство клеток представляли нейроны с набухшими телами и ядрами и резко ослабленными тинкториальными свойствами цитоплазмы. Глыбки базофильного вещества в этих нейронах не только гомогенизировались, но в значительной степени подвергались лизису.

С. В. Аничков (1968) отмечает, что фармакологические вещества проявляют неодинаковое сродство к разным отделам центральной нервной системы, вызывая в них изменения жизненно важных биохимических процессов в клетках и тканях. Различные морфологические структуры организма, обладая специфическими биохимическими системами, избирательно вступают в реакцию с лекарственными веществами. Богатство и многообразие биохимических процессов в ткани мозга являются причиной высокой чувствительности центральной нервной системы к различным фармакологическим воздействиям. Наблюдающаяся избирательная чувствительность к одному и тому же веществу различных областей мозга объясняется особенностями тканевых биохимических процессов, присущих этим областям.

На 3-й неделе эксперимента у животных были наиболее отчетливо выражены клинические проявления нейролептического действия галоперидола в виде брадикинезии, двигательной скованности, наклонности к каталепсии, что, по-видимому, в значительной степени было обусловлено явлениями нейротоксикоза. Наблюдаемое в эти сроки эксперимента гиперхромное набухание основного количества клеточных элементов на всех уровнях мозга и светлое набухание нервноклеточных элементов полосатого тела, по-видимому, являются морфологическим отражением наблюдаемых клинических симптомов при длительной интоксикации галоперидолом. Как мы уже отмечали, Б. Н. Клосовский и Е. Н. Космарская (1961) установили, что гиперхромное окрашивание нейронов отражает их тормозное состояние, от глубины которого зависит степень выраженности гиперхроматоза.

Ряд исследователей наблюдали гиперхромное окрашивание нейронов под влиянием аминазина (М. М. Александровская, 1960; А. П. Ойфа, 1961; А. П. Левкович-Соколова, 1967, и др.).

Различную степень гиперхроматоза нейронов большинство авторов расценивают как выражение различной функциональной активности нейронов.

Д. Н. Насонов (1959) считает, что паранекротическая реакция протекает параллельно с парабиозом, следствием чего является феномен охранительного торможения. Согласно денатурационной теории повреждения (Д. Н. Насонов, В. Я. Александров, 1940), биологическое значение паранекроза выражается в усилении обмена веществ, ведущего к обратному превращению денатурированного белка в нативное состояние. Эта гипотеза в последующем была подтверждена данными гистохимических исследований ряда авторов (В. В. Португалов, 1958; А. П. Левкович-Соколова, 1967, и др.), показавших, что гиперхромному окрашиванию нейронов головного мозга соответствует избыточное накопление белковых сульфгидрильных групп и РНК в цитоплазме пирамидных клеток.

Проведенное в наших исследованиях изучение содержания РНК показало, что в нейронах тех уровней мозга, где гиперхроматоз был наиболее выражен, отмечалось значительное накопление РНК в цитоплазме. Аналогичные явления имеют место и при длительном введении аминазина и имизина.

Изменения в нейронах полосатого тела в виде светлого набухания ядер клеточных тел и универсального хроматолиза свидетельствуют о повышенной функциональной активности нервных клеток и усилении белкового обмена. Эти изменения очень напоминают наблюдаемые при длительной затравке животных резерпином (В. Ф. Матвеев, 1963). Не исключена возможность, что наблюдаемые у животных явления мышечной скованности с чертами экстрапирамидных нарушений и каталепсии являются следствием избирательного действия галоперидола на хвостатое и чечевицеобразное ядро. Известно, что различные экстрапирамидные нарушения и гиперкинезы появляются при поражении указанных областей головного мозга. При этом имеет место не пассивное торможение, а усиленная патологическая импульсация.

Заслуживают внимания такие морфологические признаки при действии галоперидола, как увеличение ядра и ядрышка. Почти все исследователи, занимающиеся изучением морфологических изменений в нейроне при действии нейротропных средств, отмечают, определенную реактивность ядер и ядрышек.

А. П. Авцын с соавторами (1965), анализируя экспериментально-морфологические материалы, касающиеся лекарственных препаратов, применяемых при шизофрении, подчеркивал кариотропное действие многих психотропных веществ. По его мнению, эти лекарственные препараты активно вторгаются во внутриклеточный обмен мозговой ткани, морфологическим отображением чего является определенная реакция ядра и ядрышка нейронов.

Возникающие под влиянием галоперидола увеличение объема ядер и гипертрофия ядрышек сочетались с увеличением или уменьшением содержания РНК в цитоплазме нейронов. В том и другом случае эти изменения были связаны с нарушением течения процессов обмена, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность и биологическую специфичность нервных клеток.

Таким образом, возникающие морфологические изменения в состоянии нейронов, особенно заметные в ядрах и ядрышках, являются убедительным доказательством специфического психотропного действия галоперидола.

При длительном введении препарата, особенно на последних этапах, в коре, преимущественно в области

двигательного анализатора, отмечалось значительное увеличение числа гиперхромных нейронов с наклонностью к сморщиванию. Сморщивание сочеталось с кариолизом отдельных клеточных элементов, преимущественно в III слое коры, и появлением небольших участков разрежения и опустошения. Эти явления говорят о повреждающем действии препарата на нервную паренхиму при длительном его применении.

Незначительные изменения нейронов ядерных групп стволовых образований (варолиев мост, продолговатый мозг) подтверждают общеизвестное положение об устойчивости этих филогенетически древних образований мозга к различным воздействиям.

В конце 2-й недели интоксикации отчетливо выявились признаки центральной тинкториальной ацидофилии, в последующем сохранявшейся до конца эксперимента.

Характерно, что признаки центральной тинкториальной ацидофилии, как правило, обнаруживаются при затравке животных препаратами кортикотропного действия в период появления первых признаков интоксикации. Так, мы наблюдали центральную тинкториальную ацидофилию под влиянием резерпина (1963), бульбокапнина (1969), лизергамида.

Понижение интенсивности окислительно-восстановительных процессов под влиянием психотропных препаратов, по-видимому, следует расценивать как одну из фаз нарушения белкового обмена и угнетения ферментативной активности в нейронах и глиальных элементах. Исследования Hyden и Pigon (1960) показали большую роль невроглии, особенно олигодендроглии, в поддержании высокого уровня окислительно-восстановительных процессов в нейронах. По мнению П. Е. Снесарева, морфологическая оценка эффективности того или иного вида активной терапии может проводится по показателям активации глиальной ткани, в которой живет и функционирует нейрон.

Анализ состояния глиальных элементов головного мозга показал, что галоперидол вызывает активизацию астроцитарной глии и олигодендроглии, особенно на первых этапах эксперимента. С нарастанием явлений нейротоксикоза на фоне пролиферативных реакций со стороны вышеупомянутых форм глиальных элементов обнаруживались и дистрофические формы клеток. Вместе с тем нарастали явления центральной ацидофилии. Важно от-

метить, что эти процессы неразрывно связаны между собой.

Ряд авторов (П. Е. Снесарев, 1950; Э. Л. Гербер, 1967) считают, что реактивные явления со стороны глии возникают в ответ на гипоксию мозговой ткани.

Мы полагаем, что пролиферация астро- и олигодендроглиоцитов является компенсаторной реакцией нервной системы в ответ на повреждающий фактор (А. И. Струков и др., 1960), вызывающий нарушение белкового обмена. Дистрофические изменения со стороны астроглии и явления центральной ацидофилии, по-видимому, представляют собой разные звенья одного и того же патологического процесса в центральной нервной системе.

Реакция со стороны третьей формы глии — микроглиоцитов была совершенно иного характера. Уже на первых этапах интоксикации ее реактивность была угнетена. Выявлялись преимущественно дистрофические формы клеточных элементов. В дальнейшем подавление пролиферативных реакций проявлялось еще более четко.

Среди нейроморфологов давно установилось мнение, что микроглия по своей функции близка к ретикулоэндотелиальной системе. Исходя из этого можно было бы ожидать, что при выраженных дистрофических процессах в нервной паренхиме должно увеличиваться число микроглиоцитов, так как при этом заметно расширяется объем их деятельности. В то же время мы установили совершенно обратное: реактивность микроглиоцитов не оживлялась, а, наоборот, подавлялась. Это явление, наблюдаемое под влиянием многих психотропных веществ, можно считать почти закономерным. Подавление микроглиальных реакций отмечено при длительном введении аминазина (А. П. Ойфа, 1962), резерпина (В. Ф. Матвеев, 1963), бульбокапнина (В. Ф. Матвеев, 1969), лизергамида (В. Ф. Матвеев, 1970). Представляет интерес тот факт, что подавление микроглиальных реакций и аплазия микроглии служат также одним из важных морфологических признаков эндогенных психозов (С. М. Мащенко, 1899; Л. Л. Любушин, 1902; В. С. Цивилько, 1965; Э. Л. Гербер, 1967; В. А. Ромасенко, 1968, и др.).

Этот довольно постоянный морфологический признак, по-видимому, отражает определенную специфику реакции мозга на интоксикацию психотропными средствами.

Ареактивность микроглии дает основание полагать, что нейротропная интоксикация приводит к понижению иммунологической реактивности организма.

При длительном введении галоперидола обращали на себя внимание явления сосудистой дистонии и нарушения проницаемости стенок капилляров, артериол и мелких артерий.

Аналогичные явления описаны при воздействии аминазина (А. П. Ойфа, 1957) и резерпина (В. Ф. Матвеев, 1963).

Мы полагаем, что механизм развития сосудистых изменений при действии аминазина, резерпина и галоперидола, по-видимому, общий и обусловлен специфическим подавляющим действием психофармакологических средств на ретикулоэндотелиальную систему.

Длительное введение галоперидола не вызывало выраженных изменений со стороны внутренних органов, кроме нерезко выраженной жировой инфильтрации печеночных клеток на последней неделе интоксикации. Эти изменения охватывали лишь небольшое число печеночных клеток и, несомненно, носили обратимый характер. Эти данные подтверждают мнение исследователей в отношении малой токсичности галоперидола для внутренних органов.

Подводя некоторый итог, можно сказать, что морфологические изменения при введении галоперидола значительно отличались от наблюдаемых при введении лизергамида. При введении лизергамида наиболее тяжелые изменения наблюдались в цитоплазме нейронов в виде тотального растворения нисслевских глыбок, резкого нарушения обмена нуклеопротеидов (особенно РНК и ДНК). Выраженная степень дистрофии приводила как отдельные клетки, так и группы их к гибели при явлениях цитолиза. При введении галоперидола в цитоплазме, наоборот, постепенно нарастали явления гиперхроматоза, увеличивалась концентрация рибонуклеопротеидов, особенно РНК. Если при введении лизергамида преобладали явления светлого набухания, то при введении галоперидола набухание сопровождалось явлениями гиперхромии (рис. 28), заканчивающейся при длительной интоксикации сморщиванием отдельных клеточных элементов нервной паренхимы. При введении галоперидола выраженные изменения наблюдались в ядрах в виде набухания и пузыревидного просветления; при введении

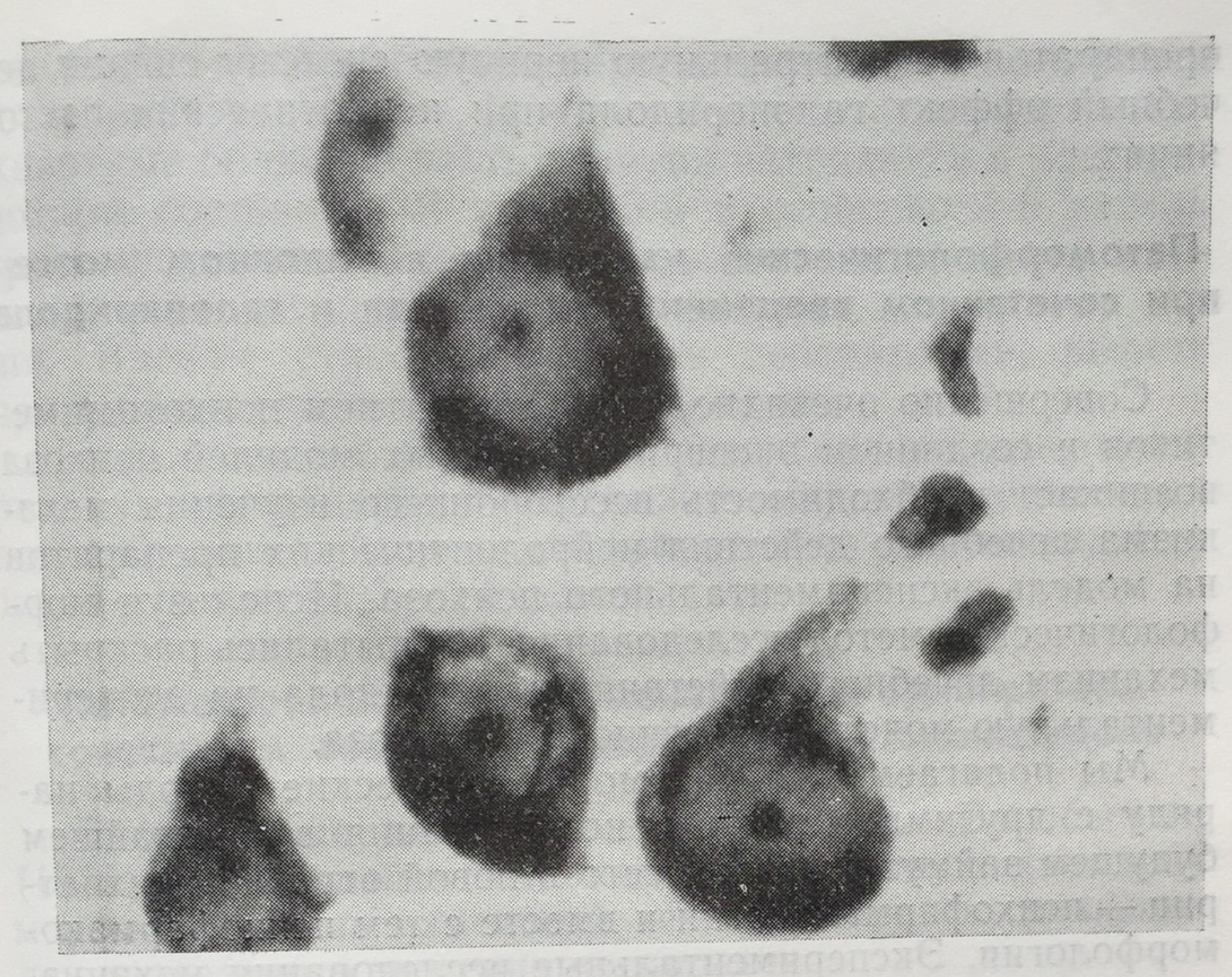


Рис. 28. Набухание нейронов коры с явлениями гиперхромии и гомогенизации базофильного вещества после 4-недельного введения галоперидола. Окраска по Нисслю. ×600.

лизергамида такого явления не было. Следует также отметить различие в чувствительности к этим препаратам определенных отделов головного мозга. Так, наиболее чувствительными к лизергамиду были филогенетически молодые образования коры, преимущественно теменные, лобные и затылочные поля, а также зрительный бугор, подбугорная область и уже на поздних этапах — полосатое тело. При введении галоперидола поражались преимущественно двигательные области лобно-теменных отделов мозга и полосатое тело.

Клинические проявления действия препаратов также были различны. Если при введении лизергамида наблюдалось резкое оживление двигательной активности (модель психомоторного возбуждения), то при введении галоперидола развивался выраженный нейролептический синдром с подавлением двигательной активности вплоть до явлений каталепсии. Из клинических наблюдений известно, что галоперидол наиболее эффективен при состояниях психомоторного возбуждения различной этиологии. По-видимому, с противоположным действием этих

препаратов на центральную нервную систему связан лечебный эффект галоперидола при психотических состояниях.

## Патоморфологические изменения в головном мозге при сочетанном введении лизергамида и галоперидола

Совершенно очевидно, что с открытием психотомиметиков и созданием экспериментальных моделей психоза возникает необходимость всестороннего изучения механизма лечебного действия нейролептических препаратов на модель экспериментального психоза. Используя морфологический метод исследования, мы пытались раскрыть механизм лечебного действия галоперидола на экспериментальную модель лизергинового психоза.

Мы полагаем, что патоморфологические методы наряду с другими методами исследования в ближайшем будущем займут важное место в новой отрасли психиатрии — психофармакологии и вместе с тем психофармакоморфологии. Экспериментальные исследования механизма действия нейролептиков, антидепрессантов и других психофармакологически активных препаратов открывают широкие возможности для более глубокого изучения и правильного понимания ряда патологических состояний и вместе с тем обогащают теоретические основы психиатрии.

Для купирования лизергиновой интоксикации мы применяли галоперидол производства венгерской фирмы «Гедеон Рихтер» (Будапешт). Препарат вводили через 15 мин после инъекции лизергамида в мышцы бедра ноги в дозе 1 мг/кг (инъекции производили в разные конечности). Эксперименты проводились однотипно по общей для всех серий схеме. Забивали животных методом декапитации.

**Изменения в поведении животных.** Поведение животных при сочетанном введении препаратов заметно изменялось. Если при введении одного лизергамида у крыс развивалось довольно выраженное и длительное двигательное возбуждение (до $1^1/_2$ ч), то при однократном сочетанном введении препаратов оно значительно сокращалось (до 20—30 мин), после чего отчетливо выявлялось нейролептическое действие галоперидола: двигательная скованность и полудремотное состояние животных В последующие дни на введение препаратов возникала

подобная реакция, однако период вялости и скованности постепенно удлинялся. В конце 2-й недели эксперимента животные большую часть времени находились в полудремотном состоянии. В конце 3-й и особенно 4-й недели крысы почти постоянно были вялыми и сонливыми, спонтанно передвигались редко, в основном для приема пищи. Внешне становились очень неопрятными, шерсть принимала грязноватый, темный оттенок.

Параллельно с нарастанием интоксикации изменялась реакция на введение лизергамида. Период возбуждения после введения лизергамида значительно укорачивался — до 10—15 мин на 3—4-й неделе.

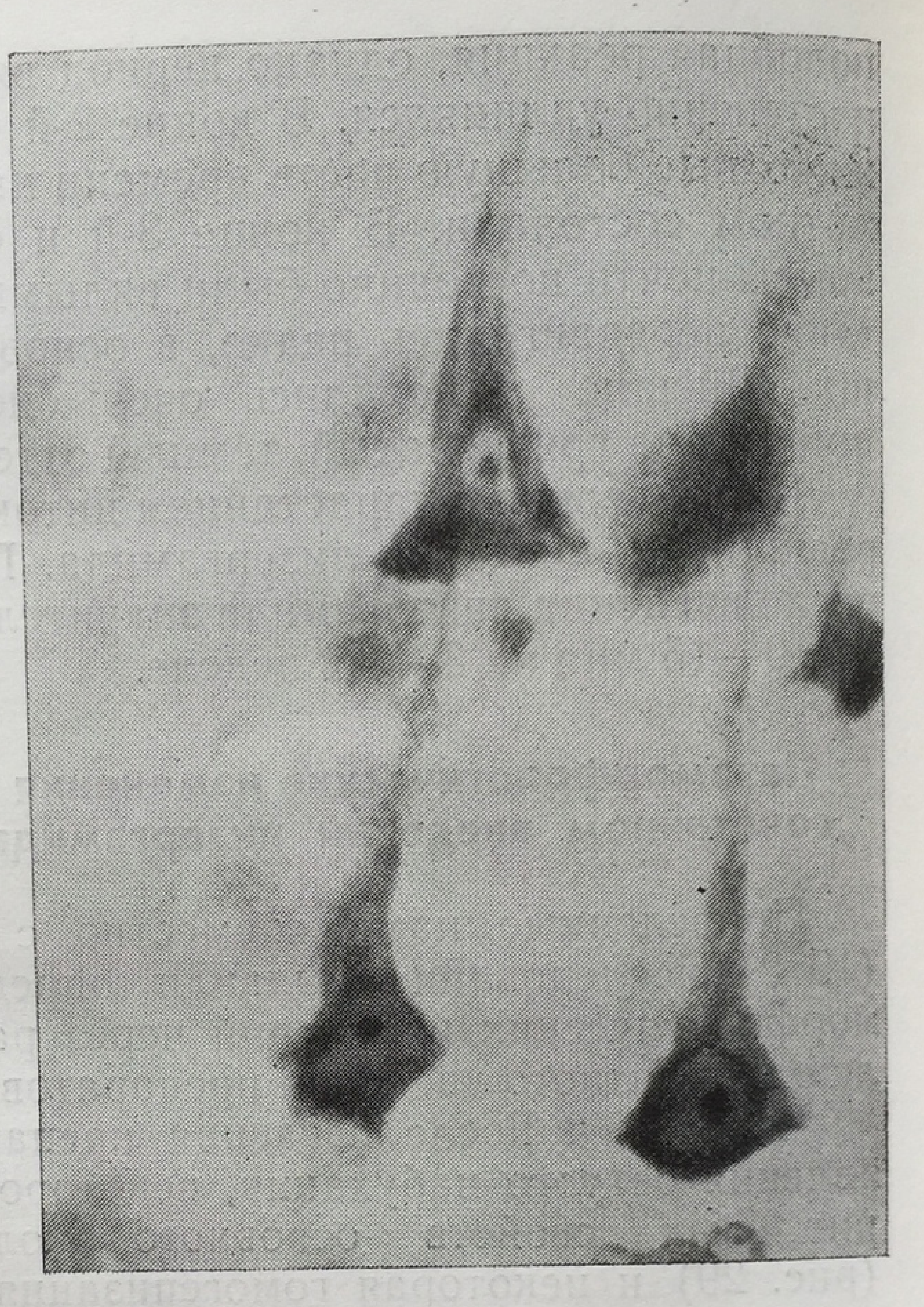
## Патоморфологические изменения при однократном сочетанном введении лизергамида и галоперидола

Проведенные нами совместно с В. С. Воробьевым (1972) исследования выявили определенную динамику морфологических изменений через различные сроки после однократного введения препаратов.

Через 1 ч после введения препаратов наблюдались явления острого набухания, некоторое снижение тинкториальных свойств основного количества нейронов (рис. 29) и некоторая гомогенизация глыбок базофильного вещества. Отмечались набухание дендритов, неровность их контуров и обедненность шипиками. Через 4 ч явления набухания клеток оставались прежними, однако обедненность дендритов шипиками увеличивалась. Через 8 ч значительно увеличивались тинкториальные свойства нейронов. Число шипиков оставалось уменьшенным. Через 12 ч увеличивалось количество нейронов с повышенными тинкториальными свойствами. По сравнению с предыдущим сроком, увеличилось число шипиков на дендритах. Через 24 ч состояние нейронов нормализовалось. Оставались лишь отдельные клетки со слабо выраженными явлениями набухания. Оставалось значительное количество гиперхромно окрашенных клеток, часть из которых были увеличены в размере.

**Электронномикроскопическое исследование.** Через 1 ч после сочетанного введения препаратов выявлялись признаки острого набухания нервных клеток в значительно более выраженной степени, чем при введении только одного лизергамида. Ядро было увеличено и просветлено. Перинуклеарное пространство на основном протяжении

Рис. 29. Снижение тинкториальных свойств нейронов, гомогенизация базофильного вещества и набухание апикальных отростков. Окраска по Нисслю. ×400.



имело обычный просвет, в цитоплазме определялось большое число свободных рибосом. Цитоплазма была намного плотнее ядра из-за большого количества ультратонких фибрилл, мелкогранулярного материала, микротрубочек, мелких пузырьков. Цитоплазматическая сеть в основном группировалась в зонах, отдаленных от ядра, и была представлена цепочкой довольно крупных округлых цистерн неправильной формы. Некоторые цистерны имели вытянутую форму и были неравномерно расширены. Рибосомы, не связанные с мембранами, были организованы в полисомы в виде розеток по 5—6 рибосом или образовывали длинные извитые цепочки из 10—15 рибосом.

Митохондрии приобретали неправильные контуры, увеличивались в размерах, содержали светлый матрикс, узкие короткие кристы. В пластинчатом комплексе диктиосомы вакуолеобразно расширялись в виде цистерн с широким просветом. Значительные изменения наблюдались в аксо-дендритических синапсах. Митохондрии в пресинаптическом мешочке имели набухший вид, нечеткие, расплывчатые контуры крист. Шипики представ-



Рис. 30. Кора головного мозга. Двигательная область. Набухшая митохондрия с разрушенными кристами в стволе дендрита. Дистрофические изменения синаптических пузырьков в аксональных терминалях. Через 1 ч после сочетанного введения лизергамида и галоперидола. Электронограмма. ×75 000.

лялись укороченными с широким основанием, шейка и головка их плохо контурировались. На их поверхности определялись единичные синаптические контакты малой протяженности.

Контуры синаптических пузырьков были нечеткими, наблюдались участки с разрушенными, слипшимися между собой пузырьками. Во многих аксональных окончаниях митохондрии имели округлый вид, содержали светлый матрикс, короткие узкие кристы или кристы с неясными, расплывчатыми контурами. Некоторые митохондрии были резко увеличены. В нескольких участках оболочки наружная мембрана была разрушена, в образовавшиеся просветы спиралевидно выходили складки внутренней мембраны. Синаптические пузырьки скапливались и склеивались в отдельные конгломераты. Синаптические контакты в этих случаях имели большую протяженность (рис. 30).

Через 4 ч после введения препаратов еще оставались явления выраженного острого набухания нейронов. Попрежнему сохранялась повышенная оптическая плотность цитоплазмы по сравнению с ядром, была выражена вакуолизация цистерн пластинчатого комплекса. В пресинаптическом мешочке синаптические пузырьки были собраны в крупную группу и несколько смещены в зону контакта. Большая группа пузырьков представлялась резко увеличенной, многие из них имели вытянутую форму, сливались между собой (рис. 31). Шипики оставались укороченными и расширенными. Митохондрии были увеличены в размерах, имели округлую форму, светлый матрикс, укороченные кристы в виде нечетких размытых образований. Через 8 ч наблюдалось большое количество синаптических образований значительной протяженности и повышенной электронной плотности составляющих элементов. С пресинаптической мембраной контактировала и одновременно сливалась целая группа синаптических пузырьков. Во многих пресинаптических мешочках наблюдались увеличение синаптических пузырьков, деформация их контуров и слияние. Отмечались синаптические контакты со значительным увеличением синаптической щели. В пресинаптической бляшке имелось большое количество синаптических пузырьков, локализовавшихся в основном в отдаленных от синаптических расширений зонах, наблюдалось множество измененных, увеличенных и сливающихся между собой

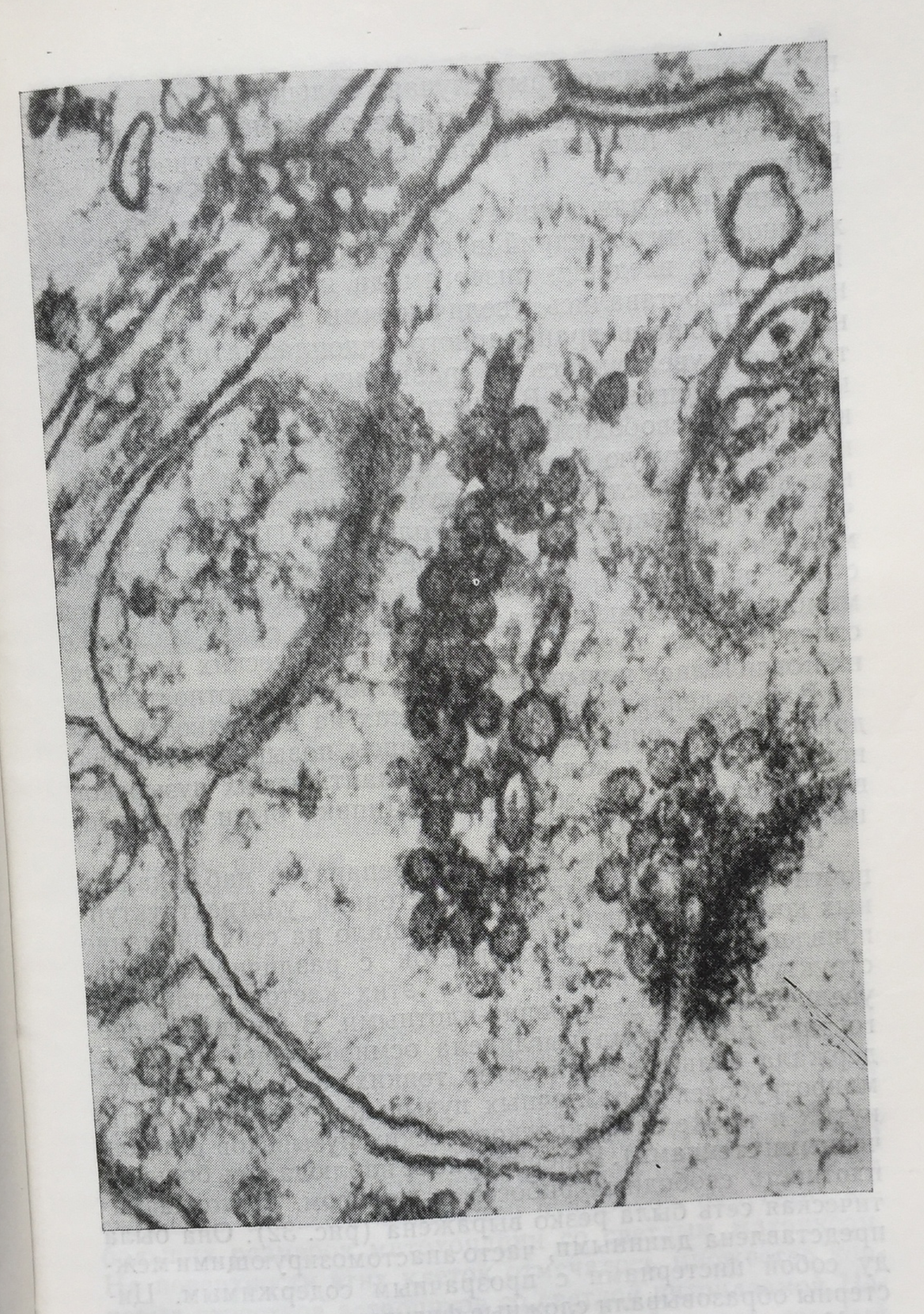


Рис. 31. Аксо-дендритический синапс. Деформированные синаптические пузырьки в синаптической бляшке (через 4 ч после сочетанного введения лизергамида и галоперидола). Электронограмма. ×68 000.

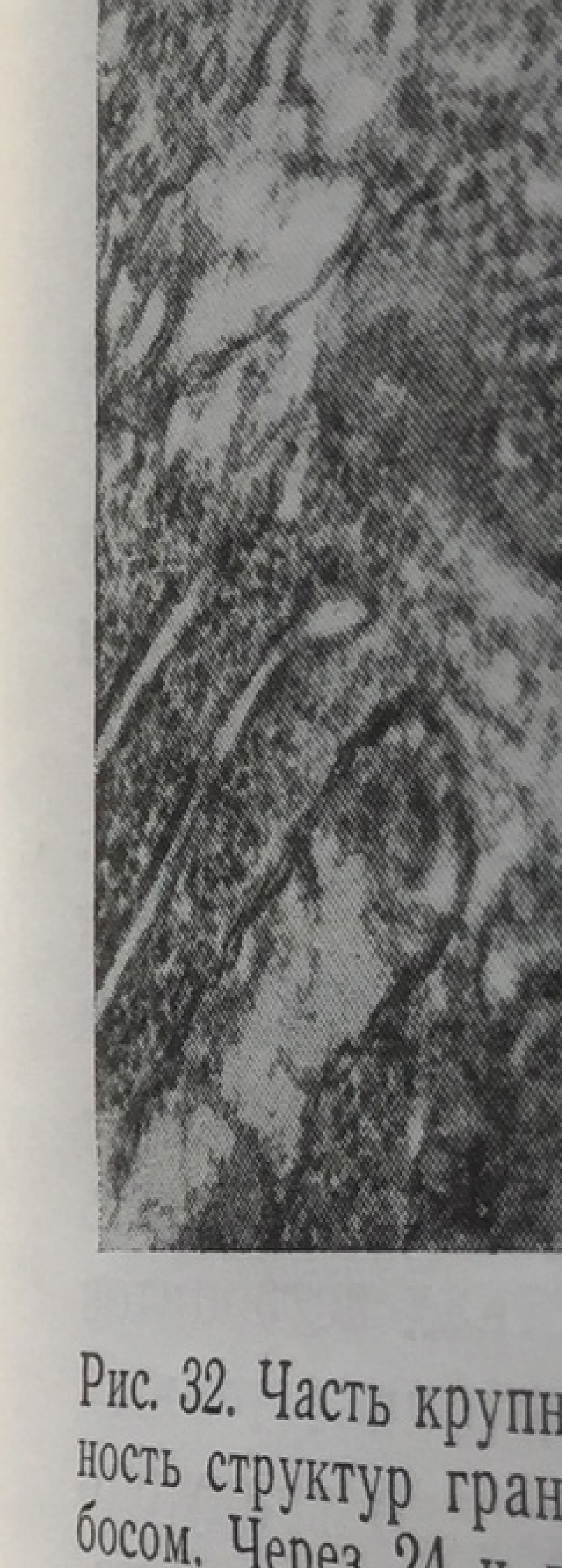
пузырьков. В некоторых случаях большая группа пузырьков подходила к пресинаптической мембране и группировалась в плотную, параллельную синаптической поверхности полосу.

Типичной для данного срока эксперимента была сохранность митохондрий в структурах нейропиля. Через 12 ч после введения лизергамида и галоперидола ядра нейронов оставались увеличенными и электронно-плотными. Площадь гранулярного эндоплазматического ретикулума увеличилась по сравнению с предыдущим сроком эксперимента. В цитоплазме имелось большое количество свободных рибосом и полисом. Митохондрии имели вытянутую форму, темный матрикс и узкие длинные кристы. Увеличилась вакуолизация цистерн пластинчатого комплекса (аппарат Гольджи). По-прежнему отмечались признаки повышенной синаптической активности: в аксо-соматических контактах с пресинаптической мембраной контактировало и сливалось сразу несколько синаптических пузырьков, зона синаптических расширений отличалась повышенной электронной плотностью.

В аксо-дендритических синапсах на поверхности дендритов также определялись синапсы повышенной активности с большим количеством синаптических пузырьков в пресинаптических мешочках. Шипики были укороченными и широкими.

Через 24 ч после введения препаратов наблюдалась почти полная нормализация состояния ультраструктурных компонентов нейронов. Обращало на себя внимание появление гиперхромных клеток с различной ультраструктурой цитоплазмы. Ядра этих клеток оставались увеличенными и электронно-плотными. В клетках первого типа цитоплазма выглядела осмиофильнее ядра, содержала большое количество тонких фибрилл, гранул, микротрубочек и различных пузырьков (круглых, вытянутых и также субмикроскопических пузырьков с истонченными стенками). В перикарионе наблюдалась большая плотность свободных рибосом и полисом. Цитоплазматическая сеть была резко выражена (рис. 32). Она была представлена длинными, часто анастомозирующими между собой цистернами с прозрачным содержимым. Цистерны образовывали сложные фигуры.

Между параллельными поверхностями близ расположенных цистерн наблюдались длинные узкие каналы с матриксом повышенной электронной плотности. По-



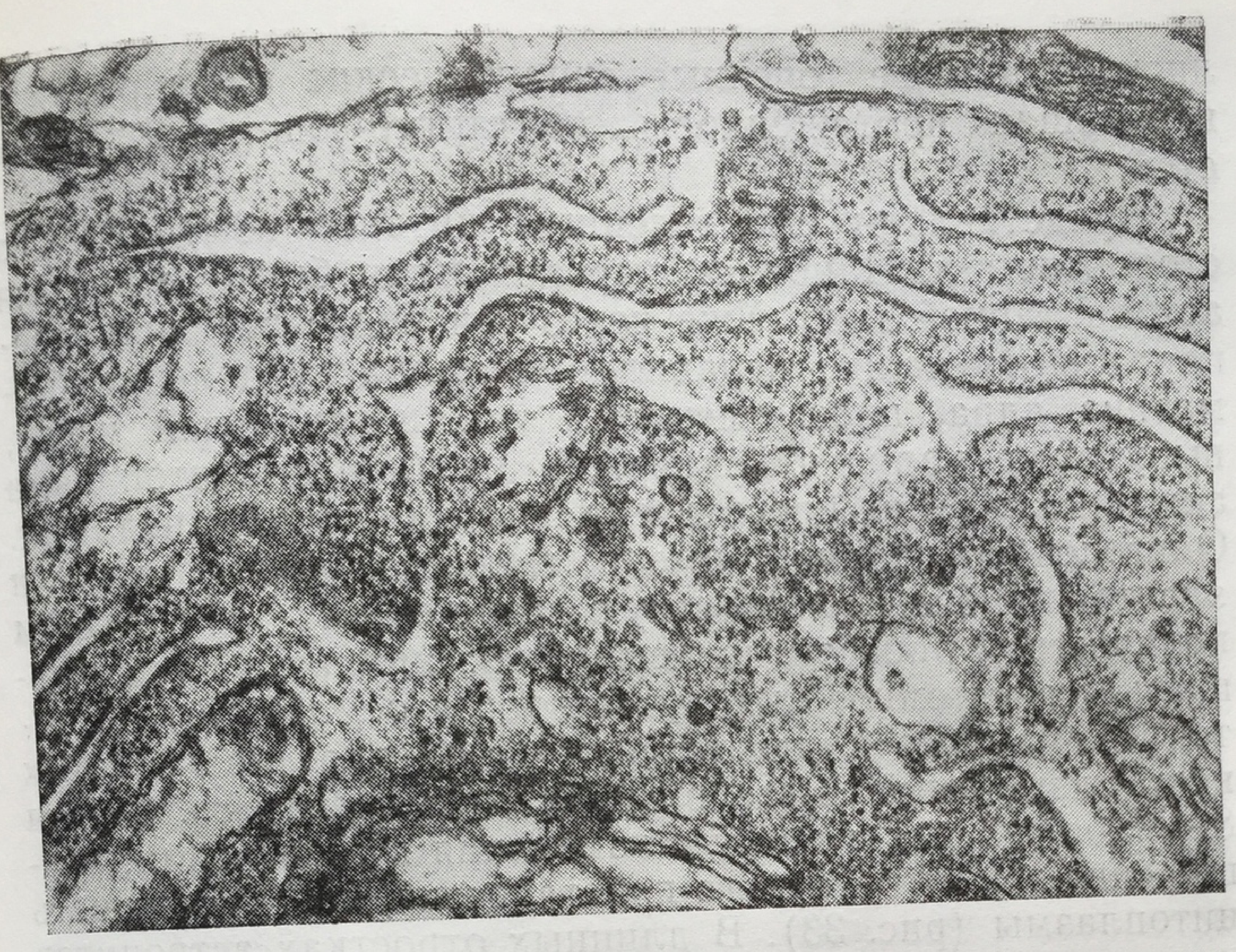


Рис. 32. Часть крупного гиперосмированного нейрона. Большая плотность структур гранулярного эндоплазматического ретикулума и рибосом. Через 24 ч после сочетанного введения лизергамида и галоперидола. Электронограмма. ×78 000.

верхность цитоплазматической сети содержала большое количество рибосом.

В различных отделах цитоплазмы располагались увеличенные изогнутой формы митохондрии. Кристы имели поперечное направление, суженное межкристное пространство, повышенно осмиофильный матрикс, содержащий мелкогранулярное осмиофильное вещество. На контактирующих поверхностях аксо-соматических синапсов имелись синаптические расширения большой протяженности: с пресинаптической мембраной соприкасалось и сливалось сразу несколько синаптических пузырьков.

В цитоплазме гиперхромных клеток II типа можно было отметить меньшую выраженность цитоплазматической сети, меньшее количество пузырьков, округлые, небольших размеров митохондрии со светлым матриксом. На поверхности этих клеток отмечалось множество концевых отростков астроцитов со светлой цитоплазмой. Небольшое число аксональных окончаний имело светлый матрикс, содержало единичные митохондрии и незначительное количество синаптических пузырьков. Отмеча-

лись единичные точечные синаптические расширения и небольшая протяженность контактирующих поверхностей.

Представляли определенный интерес изменения со стороны глии. Наиболее выраженными были изменения астроцитарной глии. Уже через 1 ч после введения препаратов отмечались неравномерность распределения хроматина ядра, просветленность его центральной части, выбухания наружной ядерной мембраны. Цитоплазма астроцитов была просветлена и обеднена органеллами. Олигодендроглиоциты имели темное округлое ядро и электронно-оптическиплотную цитоплазму с большим количеством рибосом на мембранах цистерн. Микроглиоциты имели темное вытянутое ядро и осмиофильную цитоплазму. Через 4 ч после введения препаратов заметных новых изменений со стороны глии не отмечалось. Спустя 8 ч наблюдались заметные изменения в астроцитах: расширение перинуклеарного пространства, просветленность цитоплазмы (рис. 33). В длинных отростках астроцитов встречались гигантские извитые митохондрии с темным матриксом, содержащим большое количество гранулярного материала. Концевые ножки астроцитов по всей поверхности капилляра оттесняли элементы нейропиля, образуя светлую широкую «муфту».

Через 12 ч заметной динамики ультраструктур астроцитов не отмечалось. Встречались группы по 3—5 соединенных между собой микроглиоцитов с электронноплотными ядрами и ядрышками.

Вокруг кровеносных капилляров «муфты» из концевых ножек астроцитов были менее выраженными.

Через сутки после эксперимента состояние микроглиоцитов в основном нормализовывалось, олигодендроглиоциты оставались по-прежнему не измененными, а структурные изменения астроцитов напоминали наблюдающиеся через 12 ч после начала эксперимента. Концевые ножки астроцитов покрывали поверхность капилляра более чем наполовину.

## Патоморфологические изменения в головном мозге при длительном сочетанном введении лизергамида и галоперидола

Морфологические изменения при сочетанном введении лизергамида и галоперидола в течение первой недели

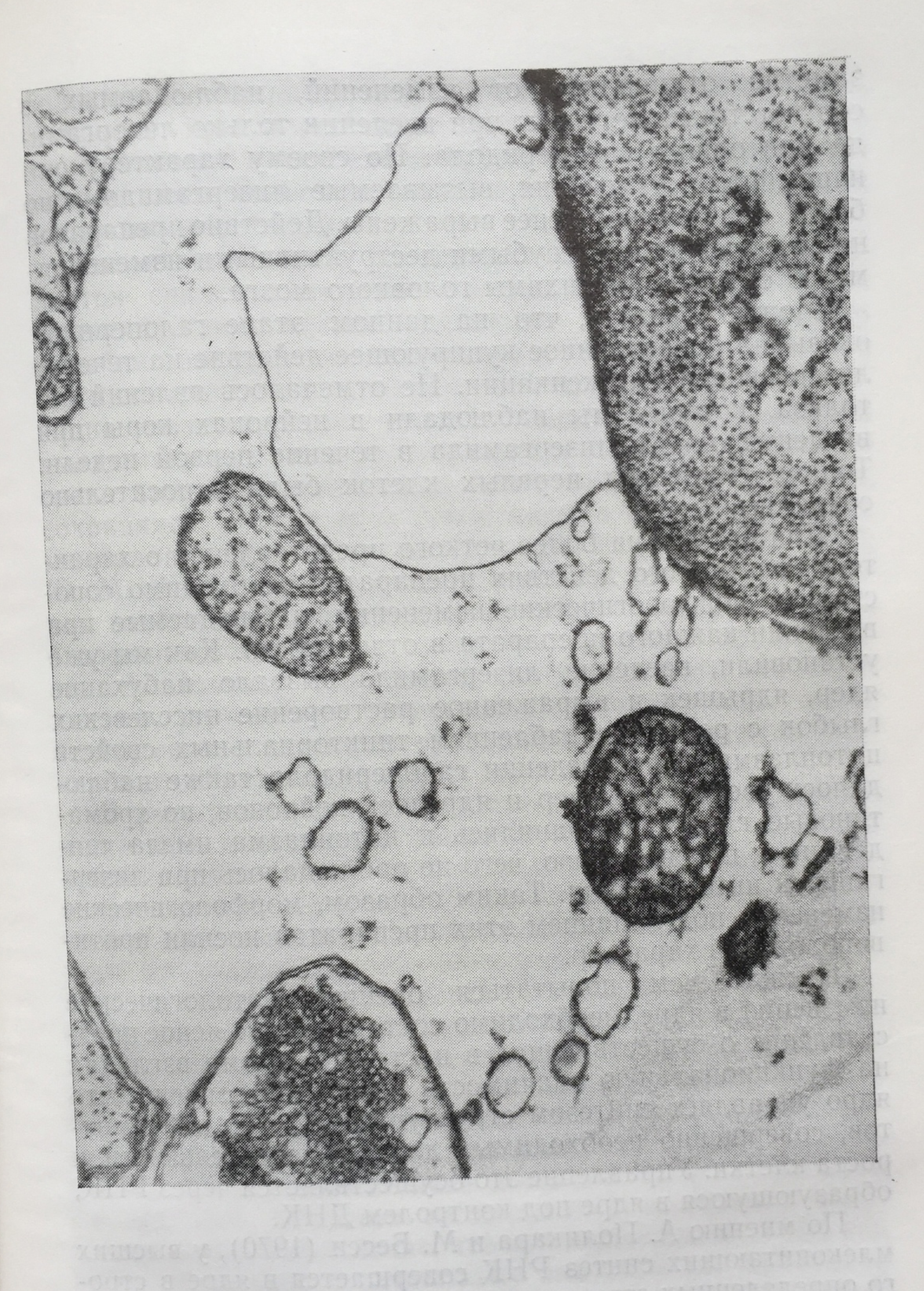


Рис. 33. Тело астроцита. Резко расширенное перинуклеарное пространство через 8 ч после сочетанного введения лизергамида и галоперидола. Электронограмма. ×65 000.

заметно отличались от изменений, наблюдаемых в соответствующие сроки при введении только лизергамида или одного галоперидола. По своему характеру они напоминали изменения, вызываемые лизергамидом, но были значительно менее выражены. Действие препаратов не сопровождалось грубыми деструктивными изменениями со стороны паренхимы головного мозга.

Можно сказать, что на данном этапе галоперидол оказывал определенное купирующее действие на течение лизергиновой интоксикации. Не отмечалось явлений цитолиза, которые мы наблюдали в нейронах коры при введении одного лизергамида в течение первой недели. Тонкие структуры нервных клеток были относительно сохранны.

Для получения более четкого представления о характере сочетанного действия препаратов необходимо сопоставить морфологические изменения, наблюдаемые при введении каждого препарата в отдельности. Как мы уже установили, введение лизергамида вызвало набухание ядер, ядрышек и выраженное растворение нисслевских глыбок с резким ослаблением тинкториальных свойств цитоплазмы. При введении галоперидола также наблюдалось увеличение ядер и ядрышек нейронов, но хроматиновые глыбки сохранялись и цитоплазма имела тенденцию к просветлению, чего не наблюдалось при лизергиновой интоксикации. Таким образом, морфологические изменения под влиянием этих препаратов носили противоположный характер.

Прежде чем попытаться оценить патологические изменения в ядре, необходимо составить себе ясное представление о существующих в настоящее время взглядах на функциональную значимость ядра. Установлено, что ядро управляет синтезом структурных белков и ферментов, совершенно необходимых для жизнедеятельности и роста клетки. Управление это осуществляется через РНК, образующуюся в ядре под контролем ДНК.

По мнению А. Поликара и М. Бесси (1970), у высших млекопитающих синтез РНК совершается в ядре в строго определенных структурах: в хроматине, нуклеоплазме, ядрышке и ядерной мембране. Поток синтезированной РНК направляется из ядра в цитоплазму. Процессы образования РНК и переноса ее в цитоплазму относятся к соматическим функциям ядра. Чем интенсивнее этот процесс, тем при прочих равных условиях создаются

большие возможности для синтеза белка в цитоплазме. Напротив, при замедленном поступлении РНК из ядра в цитоплазму в последней будет меньше возможностей осуществлять белковый синтез с помощью своеобразных «станков» — рибосом.

Увеличение ядра и ядрышка в обеих сериях экспериментов свидетельствовало об усиленной соматической функции ядер, однако состояние белковых структур (глыбки базофильного вещества) в цитоплазме нейронов было совершенно различным. При хронической интоксикации лизергамидом глыбки базофильного вещества имели наклонность к растворению и по мере увеличения срока затравки постепенно почти полностью исчезали, сохраняясь лишь в виде узкой каемки или бахромок на мембранах ядер. Ряд авторов (П. Е. Снесарев, 1950; Ю. М. Жаботинский, 1965) отмечают, что при длительном возбуждении происходит резкое уменьшение глыбок базофильного вещества, сопровождающееся хроматолизом. А. Поликар и М. Бесси (1970) считают, что цитоплазма утрачивает способность синтезировать новые белки, если с помощью протоплазматических ядов блокировать образование РНК в ядре.

В результате каких процессов в нейронах головного мозга при длительном введении лизергамида появился хроматолиз и почему он усиливался по мере продолжительности интоксикации? Если за основу взять клинические проявления, то возбуждающее действие ДЛК по мере продолжительности эксперимента заметно ослабевало, а хроматолиз нарастал. Это позволяет предположить, что происходило блокирование образования РНК в ядре или нарушение синтеза белков в цитоплазме. По-видимому, происходило и то и другое, причем в более выраженной степени нарушался синтез белка в цитоплазме, в пользу чего говорит тот факт, что даже при почти универсальном хроматолизе довольно четко выявлялось базофильное вещество на наружных мембранах ядер. Создавалось впечатление, что при перемещении РНК или рибосом из ядра в цитоплазму они свободно проходили внутреннюю мембрану, а за пределами наружной мембраны их дальнейшее перемещение было нарушено или значительно замедленно. По данным Ю. М. Жаботинского (1965), нуклеотиды наружной ядерной мембраны имеют структуру рибозного типа и в функциональном отношении уже принадлежат цитоплазме.

На основании электронномикроскопических исследований установлено (А. Грей, 1967; С. А. Саркисов, Н. Н. Боголепов, 1967; А. Поликар, М. Бесси, 1970, и др.), что наружный слой ядерной мембраны непосредственно переходит в мембраны цитоплазматической сети. Таким образом, веществам, проникающим из ядра в цитоплазму, достаточно пройти через внутренний слой ядерной мембраны, чтобы после этого сразу же попасть в полость цитоплазматической сети. Выраженные явления хроматолиза дают основание полагать, что обмен белков нарушался где-то на уровне цитоплазматической сети. Ю. М. Жаботинский (1964) в монографии, посвященной нормальной и патологической анатомии нейрона, пишет, что в ряде случаев на ядерных мембранах откладываются обширные базофильные вещества, однако какой-либо трактовки этому феномену не дает.

На основании биохимических исследований клеточных гомогенатов, полученных методом дифференциального центрифугирования и электронномикроскопических исследований (Palade, 1952; К. Портер, 1963; С. Бреннер, 1964; А. Поликар и М. Бесси, 1970), установлено, что основным структурным элементом, обеспечивающим синтез белков в цитоплазме, служит группа рибосом как свободно лежащих в основном цитоплазматическом матриксе, так и прикрепленных к наружной поверхности цистерн цитоплазматической сети. По-видимому, именно в этих органеллах цитоплазмы и происходило нарушение тонких биохимических процессов.

Как известно, рибосомы представляют собой более или менее пористые белковые шары, содержащие 40% РНК и 40% белков. Белки образуют своего рода футляр для РНК, которая идет по нему (футляру) в виде спирального тяжа. Рибосомы существуют в виде единичных или соединяющихся в группы — полисомы. Они могут свободно лежать в основном цитоплазматическом матриксе, либо прикрепляться к наружной поверхности цистерн эндоплазматической сети.

По данным Rich и сотрудников (1964), синтез белка осуществляется не столько единичными рибосомами, сколько целой системой их — «полирибосомами» или «полисомами». Не исключена возможность синтеза белка и единичными рибосомами (Earl, Korner, 1965). На основании электронномикроскопических исследований был сделан вывод, что свободные рибосомы синтезируют бел-

ки для самой клетки, а рибосомы, связанные с мембранами, вырабатывают белки «на экспорт» (А. Поликар, М. Бесси, 1970).

Несмотря на огромное число работ, посвященных рибосомам, эти органеллы пока еще остаются загадочной структурой, привлекая к себе внимание огромного числа исследователей различного профиля. Если о нормальной функции рибосом уже известно довольно многое, то изучение этих органелл в патологических условиях остается мало исследованной областью сложных процессов, развертывающихся на ультраструктурном и макромолекулярном уровне.

Нами были проведены электронномикроскопические исследования при недельном введении одного лизергамида, а также при сочетанном применении его с галоперидолом. Эти исследования показали, что изменений структуры рибосом как в одном, так и в другом эксперименте не наблюдалось. Они достаточно интенсивно окрашивались и группировались в полисомы. Обращало внимание неравномерное распределение рибосом: в перинуклеарных зонах и на наружных мембранах ядерных оболочек они сосредоточивались более густо, чем в остальных участках цитоплазмы (рис. 34).

Обращало также на себя внимание то, что на мембранах цитоплазматической сети рибосомы размещались неравномерно. По мере увеличения продолжительности интоксикации число прикрепленных к мембране рибосом значительно уменьшалось и можно было наблюдать участки, где рибосомы на мембранах сохранялись лишь в некоторых местах.

Перечисленные факты дают основание предполагать, что лизергамид избирательно действует на цитоплазму, блокируя деятельность рибосомальных образований.

По-видимому, по мере нарастания интоксикации нарушалась и соматическая функция ядра, так как при реакции на ДНК выявлялись нарушения целостности хроматиновой сетчатости и выпадения отдельных гранул ДНК. Ядра при лизергиновой интоксикации имели достаточно интенсивную степень окраски даже в тех случаях, когда цитоплазма нейронов находилась в состоянии почти полного лизиса. Достаточная степень окрашенности ядер, отсутствие явлений кариорексиса и кариохроматоза говорят о том, что хроматин кариоплазмы был

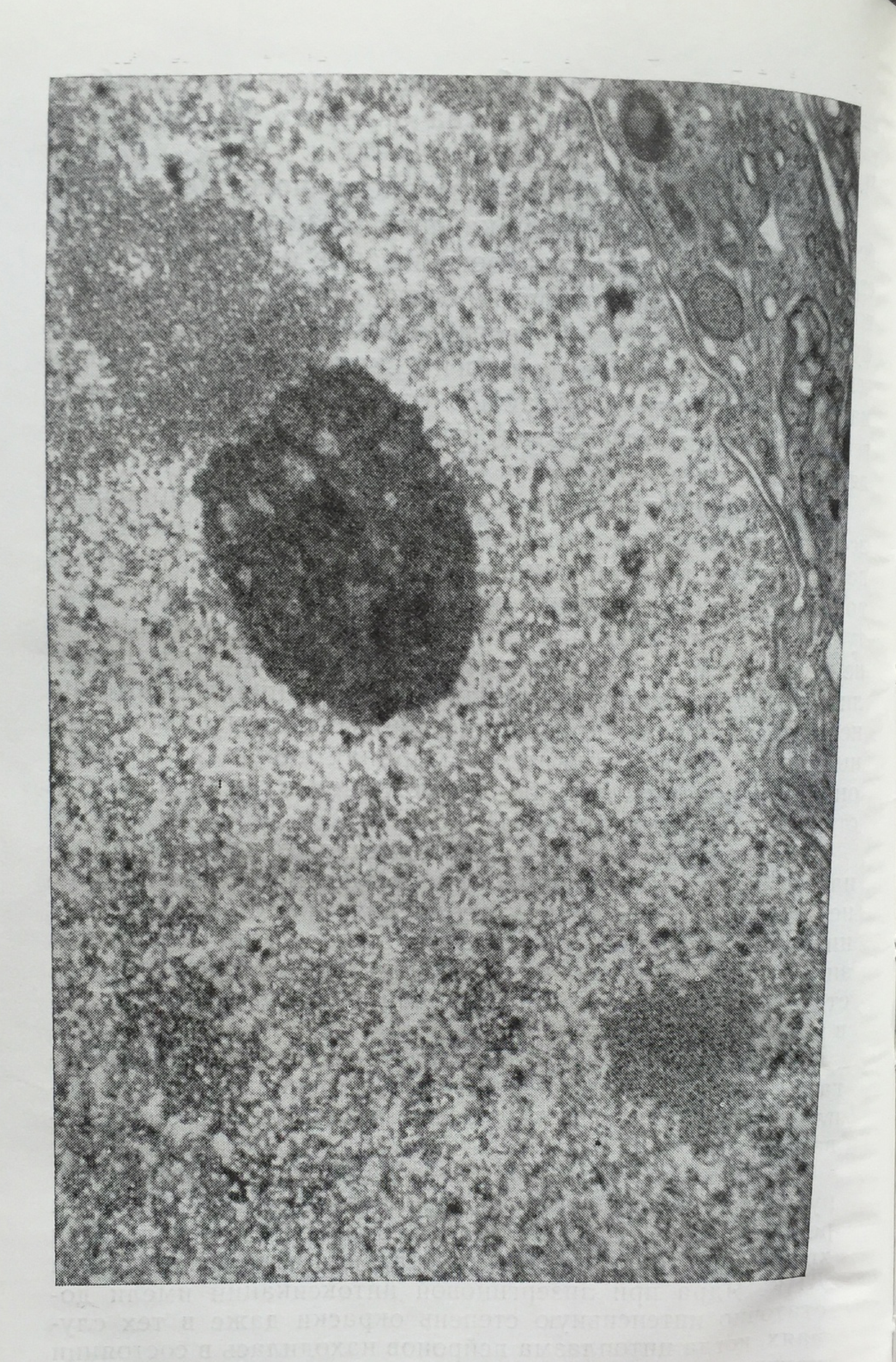


Рис. 34. Неравномерное распределение глобулярных образований кариоплазмы в нейронах двигательной области коры. Электронограмма. ×98 000.

довольно устойчив к вредоносному действию ДЛК, и ядра сохраняли свою основную функцию.

Под действием галоперидола на всех этапах эксперимента цитоплазма нейронов, особенно коры, имела наклонность к повышенной окрашенности, т. е. имела место картина, обратная наблюдаемой при ДЛК-интоксикации.

При анализе морфологических изменений, вызываемых галоперидолом, заслуживают внимания два интересных признака: наклонность цитоплазмы к гиперхромному закрашиванию и просветление ядер. Эти изменения нарастали по мере увеличения сроков интоксикации. Гиперхромная окраска цитоплазмы, по-видимому, обусловлена повышенным количеством свободных рибосом. Де Робертис с соавторами (1967) считают, что обилие рибосом связано с повышенными биосинтетическими функциями перикариона. Образование белка и РНК в рибосомах неразрывно связано с соматической функцией ядра.

Эти наблюдения позволяют предполагать, что галоперидол обладает специфическим избирательным стимулирующим действием на биосинтетическую функцию рибосомального аппарата цитоплазмы и ядер нейронов. Усиление функциональной активности рибосом вызывает соответственно усиление соматической функции ядра и повышенный выброс РНК и рибосом в цитоплазму. В результате в цитоплазме накапливается излишнее количество рибосом и белка, превышающее репаративные потребности клетки. Дальнейшая интоксикация, а вместе с ней и стимулирующее действие галоперидола не прекращается, а усиливается, что в конечном итоге истощает функциональные возможности ядер и рибосомальных образований и вызывает дистрофические изменения в ядре. При длительной интоксикации выраженные дистрофические изменения в ядре приводят к его гибели, что наблюдалось в наших экспериментах. Наряду с истощением соматических функций ядра, что проявлялось в его пузыревидном превращении, происходило и подавление биосинтетических возможностей рибосомальных образований.

Каков же механизм купирующего действия галоперидола на экспериментальный лизергиновый психоз? На основании высказанных предположений можно думать, что подавляющее действие лизергамида на тонкие био-

химические механизмы рибосомального аппарата нейронов на первых этапах эксперимента снималось противоположным стимулирующим действием галоперидола на важнейшие органеллы, обеспечивающие белковый синтез. Очевидно, в какой-то период происходило своеобразное равнодействие, о чем можно было судить на основании данных морфологических исследований с помощью световой микроскопии. При этом заслуживало внимания такое интересное явление, как значительное увеличение ядер и ядрышек и вместе с тем тел отдельных нейронов.

Ряд авторов (А. И. Струков и С. К. Лапин, 1956; А. И. Струков и др., 1960) расценивают резкое увеличение ядер и ядрышек нейронов как проявление компенсаторно-восстановительных процессов. Этот феномен является убедительным аргументом в пользу того, что действие галоперидола на измененные лизергамидом внутриклеточные метаболические процессы является лечебным, стимулирующим биологические функции нейронов. Особого внимания заслуживает реакция митохондрий. Следует отметить, что изучение патологии этих органоидов клетки находится еще в стадии интенсивного накопления фактов. В настоящее время известно, что непосредственно с митохондриями связан процесс окислительного фосфорилирования. Доказано, что в них содержится не менее 20 растворенных и до 20 нерастворимых ферментов (Haldap e. a., 1966). В последнее время с митохондриями стали связывать одну весьма важную биологическую проблему. В митохондриях почти всегда обнаруживается небольшое количество ДНК и более значительное количество РНК. С присутствием этих веществ связана способность митохондрий синтезировать белки, обладающие ферментативной активностью, в частности ферменты, обеспечивающие образование АТФ в процессе окислительного фосфорилирования (А. Поликар и М. Бесси, 1970).

Многочисленными исследованиями последних лет было показано, что на различные повреждающие воздействия митохондрии отвечают однотипной реакцией, выражающейся в набухании. При этом отмечаются увеличение объема митохондрий, разжижение матрикса, утрачивание и уменьшение числа крист, образование складок наружной мембраны. При выраженных изменениях митохондрии превращаются в пузырьки, ограни-

Рис. 35. Набухшие митохондрии в дендрите с просветленным матриксом, сглаженными кристами, а также с локальными расширениями между мембранами митохондрий и интракристных промежутков. Электронограмма. ×18 000.

ченные наружной мембраной. Подобные изменения были прослежены при самых различных воздействиях: после введения ядов, солей тяжелых металлов, наркотиков.

Анализ литературы, посвященной этой проблеме, убеждает, что в основе набухания митохондрий лежат два механизма: пассивное осмотическое проникновение воды через полупроницаемую наружную митохондриальную мембрану и активный ферментативный перенос через нее воды.

При длительном введении лизергамида митохондрии претерпевали очень существенные изменения. Набухали и просветлялся матрикс, кристы подвергались деструкции. Грубые изменения наблюдались в мембранах митохондрий вплоть до разрыва как внутренней, так и наружной оболочки. При сочетанном введении лизергамида и галоперидола митохондрии также претерпевали определенные изменения, однако несколько иного характера, чем при введении одного лизергамида. В первую очередь наблюдались резкое набухание и выраженная деструкция крист и матрикса. Расстояние между внутренней и наружной мембраной значительно увеличивалось и местами образовывались как бы цистерны, наполненные светлым содержимым. Число крист значительно сокращалось, сами кристы вакуолеобразно изменялись. Вместо плотного матрикса образовывались светлые сетевидные структуры. Во многих митохондриях можно было наблюдать разрывы внутренних мембран (рис. 35).

Одновременно отмечалось появление значительного числа очень крупных (гигантских) митохондрий, имеющих сложные формы. Наряду с резко измененными митохондриями наблюдались нормальные и мелкие промитохондрии. Описанные изменения в митохондриях прослеживались на всех этапах эксперимента, постепенно нарастая, особенно к концу 4-й недели, когда можно было наблюдать довольно большое число митохондрий, от которых по существу оставались одни оболочки, а содержимое представляло светлые бесструктурные или сетевидные образования. Согласно общепринятому мнению, набухание и просветление матрикса митохондрий связано с нарушением ферментативной активности, которое, несомненно, имело место и в наших экспериментах. Об этом говорит также разрушение крист и внутренней мембраны, которые в сущности «не что иное, как организованное скопление молекул ферментов» (А. Поликар и М. Бесси, 1970). Несомненно, что лизергамид, оказывая блокирующее действие на тонкие биосинтетические процессы в рибосомальных образованиях, глубоко на-

Рис. 36. Гиперосмированная митохондрия сложной формы. Электронограмма. ×18 000.

рушает обмен белков. В результате нарушения белкового обмена в митохондриях происходит нарушение основной функции этих органелл — биосинтез ферментов.

Изменения в митохондриях при сочетанном введении лизергамида и галоперидола на первых порах были менее выражены, чем при соответствующих сроках экспериментов с одним лизергамидом. Можно полагать, что в этом проявлялось купирующее действие галоперидола.

Пока мы не можем дать какого-либо определенного объяснения наклонности некоторых митохондрий к усиленному росту, приводящему к резкому увеличению их размеров. По-видимому, здесь включаются те же процессы, которые приводят нейроны к гигантизму и делению. Совершенно очевидно, что появление гигантских митохондрий было обусловлено сочетанным действием препаратов или купирующим влиянием галоперидола на лизергиновую интоксикацию.

При длительном сочетанном введении лизергамида и галоперидола можно было наблюдать сложные формы митохондрий. Создавалось впечатление, что отдельные мелкие митохондрии как бы отшнуровывались от крупных. При этом матрикс как самих «материнских», так и условно «дочерних» митохондрий был плотный, осмиофильный (рис. 36—38).

Является ли этот процесс отшнуровывания митохондрий специфической компенсаторной реакцией, необходимой для жизнедеятельности клетки в условиях ее тяжелого поражения, или своеобразной специфической реакцией на вводимые вещества, пока остается неясным.

Исследование межнейрональных связей и дендритного аппарата нейронов показало, что они на первых этапах сочетанного введения препаратов были значительно меньше повреждены, чем при введении одного лизергамида.

Изменения в дендритах очень напоминали описанные в цитоплазме. Дендриты бледно закрашивались, набухали. В них также отмечались крупные, иногда гигантские митохондрии с элементами деструкции. Хроматиновые глыбки у основания отсутствовали.

Если сравнить состояние межнейрональных связей при введении одного лизергамида и при сочетанном его



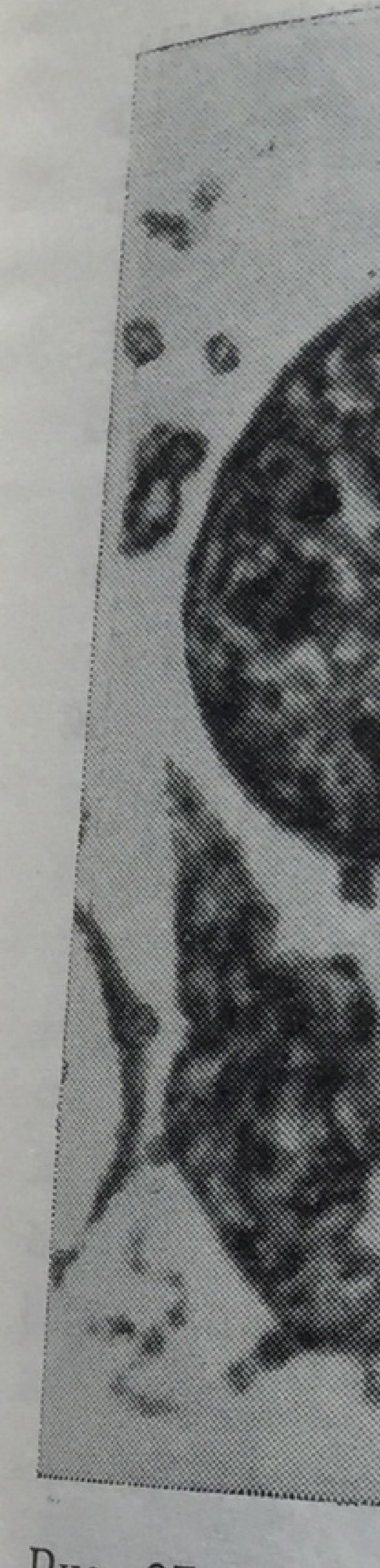


Рис. 37. Гиперосмированные митохондрии сложной конфигурации. Неактивный синапс 2-го типа. Электронограмма. ×12 000.

применении с галоперидолом, то в первом случае имело место оживление синаптической активности, особенно в начальном периоде действия препарата, а во втором — подавление.

Если обратиться к клинико-экспериментальным исследованиям, то становится ясным, что галоперидол является прекрасным средством, снимающим психомоторное возбуждение. По-видимому, подавление синапсов аксо-соматического типа является следствием специфического действия галоперидола. Одним из проявлений благоприятного действия галоперидола при лизергиновой интоксикации можно считать пролиферативную реакцию олигодендроглиоцитов и явление сателлитоза, обусловленные компенсаторно-восстановительными процессами.

На первых этапах сочетанного введения препаратов данные морфологических исследований согласовались и с клиническими наблюдениями за поведением животных. Внешне животные мало отличались от контрольных, но были несколько заторможенными. Галоперидол, по-видимому, предотвращал развитие возбуждения, двига-



Рис. 38. Продольный срез гигантской митохондрии в нейропиле. Электронограмма. ×18 000.

тельного беспокойства и повышенной агрессивности, свойственных лизергиновой интоксикации.

Сочетанное введение ДЛК и галоперидола в течение двух недель и более вызывало патоморфологические сдвиги в виде грубых дистрофических изменений в центральной нервной системе, нарастающих по мере увеличения продолжительности затравки.

Эти изменения по своему характеру напоминали вызываемые лизергамидом, но в то же время имели некоторые отличия, по-видимому, обусловленные действием галоперидола.

В конце 2-й и последующих недель наблюдались разрыхление и отечность мягких мозговых оболочек. Сосуды оболочек и вещество мозга имели утолщенные и разрыхленные стенки с признаками плазматического пропитывания. Вокруг мелких и средних артерий отмечались нерезко выраженные явления диапедезного отека. Сосуды венозного типа были расширены и полнокровны. Аналогичные картины наблюдались как при длительной интоксикации галоперидолом, так и в еще более выраженной степени интоксикации лизергамидом. Эти изменения можно, по-видимому, объяснить действием двух факторов: угнетением астроцитарной глии, которая, несомненно, влияет на состояние сосудистого тонуса в головном мозге, и непосредственным действием лизергамида на ядра гипоталамуса.

По мере нарастания токсикоза дистрофические изменения преимущественно охватывали цитоплазму нейронов, хотя резко изменялись и другие основные структуры клетки.

Нисслевская субстанция постепенно растворялась, и к концу эксперимента наблюдались явления почти универсального хроматолиза в подавляющем большинстве нейронов коры. Глыбки базофильного вещества сохранялись лишь на мембране ядер в виде тонкого слабо закрашенного ободка с нечеткими контурами. Исследования на уровне ультраструктур обнаружили очень большую неравномерность в распределении рибосом. Они слабо закрашивались, лишь в некоторых участках собирались в полисомы и, что наиболее характерно, их было очень мало на мембранах цитоплазматической сети. Последняя претерпевала также изменения в виде значительного расширения просвета трубочек, которые принимали вакуолеобразный вид. При световой микроскопии

цитоплазма почти полностью теряла свои тинкториальные свойства и представлялась в виде почти прозрачной «вуальки».

Изменилась и структура расположения РНК и ДНК. Глыбки РНК растворялись и гомогенизировались. Зерна ДНК слабо закрашивались, неравномерно распределялись по территории ядер, появлялись нарушения хроматиновой сетчатости, «выпадение» отдельных гранул. Вместе с тем нарастали изменения в митохондриях.

Таким образом, нарушение обмена белков вызывало глубокие биохимические сдвиги в ферментных системах, нарушая окислительное фосфорилирование, представляющее собой главную систему превращения энергии в митохондриях. При световой микроскопии отчетливо выявлялась центральная ацидофилия, рассматриваемая П. Е. Снесаревым (1950) как признак внутриклеточной гипоксии, также свидетельствующий о поражении в первую очередь окислительно-восстановительных ферментных систем.

Нарушение важнейших внутриклеточных энергетических процессов отражалось на функциональной активности нейронов и соответственно на межнейрональных связях. Дендритный аппарат нейронов претерпевал серьезные изменения. Дендриты некоторых нейронов, особенно апикальные, штопорообразно извивались и резко импрегнировались. Многие дендриты имели неровные контуры и были варикозно расширены. Создавалось впечатление, что часть дендритов как бы временно функционально выключалась, так как импрегнировалось лишь ограниченное число базальных отростков. На выявленных базальных отростках почти не наблюдалось шипиков. Импрегнируемые синапсы на телах нейронов выявлялись в очень небольшом количестве. В то же время на апикальных отростках, особенно их верхушечных отделах, идущих в поверхностных слоях коры, шипики выявлялись в виде темно импрегнируемых четкообразных вздутий. Такого рода изменения свидетельствуют о выраженных явлениях нейротоксикоза.

Известно, что для возбуждения синаптических образований верхушечных отростков потребность в энергии значительно бóльшая, чем для возбуждения аксо-соматических. И. С. Беритов (1969) пишет по этому поводу: «Импульсы возбуждения, притекающие к верхушечным

дендритам, вызывают в них настолько слабое местное возбуждение, что можно сказать, оно ограничивается синаптическим участком». Мы полагаем, что этим обусловлена особенность действия применяемых препаратов, особенно лизергамида, избирательно действующего на нейроны молодых (филогенетически) формаций коры, которые имеют наиболее выраженный шипиковый аппарат преимущественно на верхушечных дендритах.

Подавление синаптической активности наблюдалось и при электронномикроскопическом исследовании (рис. 39 и 40).

На последних этапах эксперимента, особенно на 4-й неделе, одна интоксикация, лизергиновая, как бы наслаивалась на другую, вызванную галоперидолом. При этом дистрофические изменения начинали интенсивно нарастать, распространяясь на значительную часть нервной паренхимы и глии мозга. Гибнущие клетки-тени обнаруживались не только во II—V слоях прослеживаемых полей коры, но и среди нейронов зрительного бугра и подбугорной области.

Необходимо отметить, что гибель клеток протекала в форме цитолиза. При относительно сохраненном ядре цитоплазма полностью растворялась.

Дистрофически измененными представлялись и астроглиоциты. Встречалось большое число астроцитарных клеток с явлениями зернистого распада тел и фрагментацией отростков. Дистрофические изменения, наблюдаемые при электронномикроскопическом исследовании, свидетельствовали о глубине патологического процесса.

Микроглия на всех этапах экспериментов была ареактивна, что, по-видимому, отражает специфику действия психотропных препаратов на центральную нервную систему.

В заключение следует кратко остановиться на изменениях со стороны внутренних органов. Могли ли они быть причиной нарастающих по мере интоксикации изменений в нервной паренхиме? Несомненно, нет. Невыраженные дистрофические изменения в печени и почках появлялись гораздо позже, чем изменения в нервной паренхиме большого мозга, и, на наш взгляд, являлись следствием как непосредственного действия препаратов на паренхиму этих органов при длительном введении, так



Рис. 39. Неактивное состояние шипика ганглиозной клетки двигательной области коры. Электронограмма. ×24 000.

и результатом повреждения ее токсическими продуктами межуточного обмена.

Таким образом, с помощью морфологического метода исследования мы могли наблюдать положительное дей-

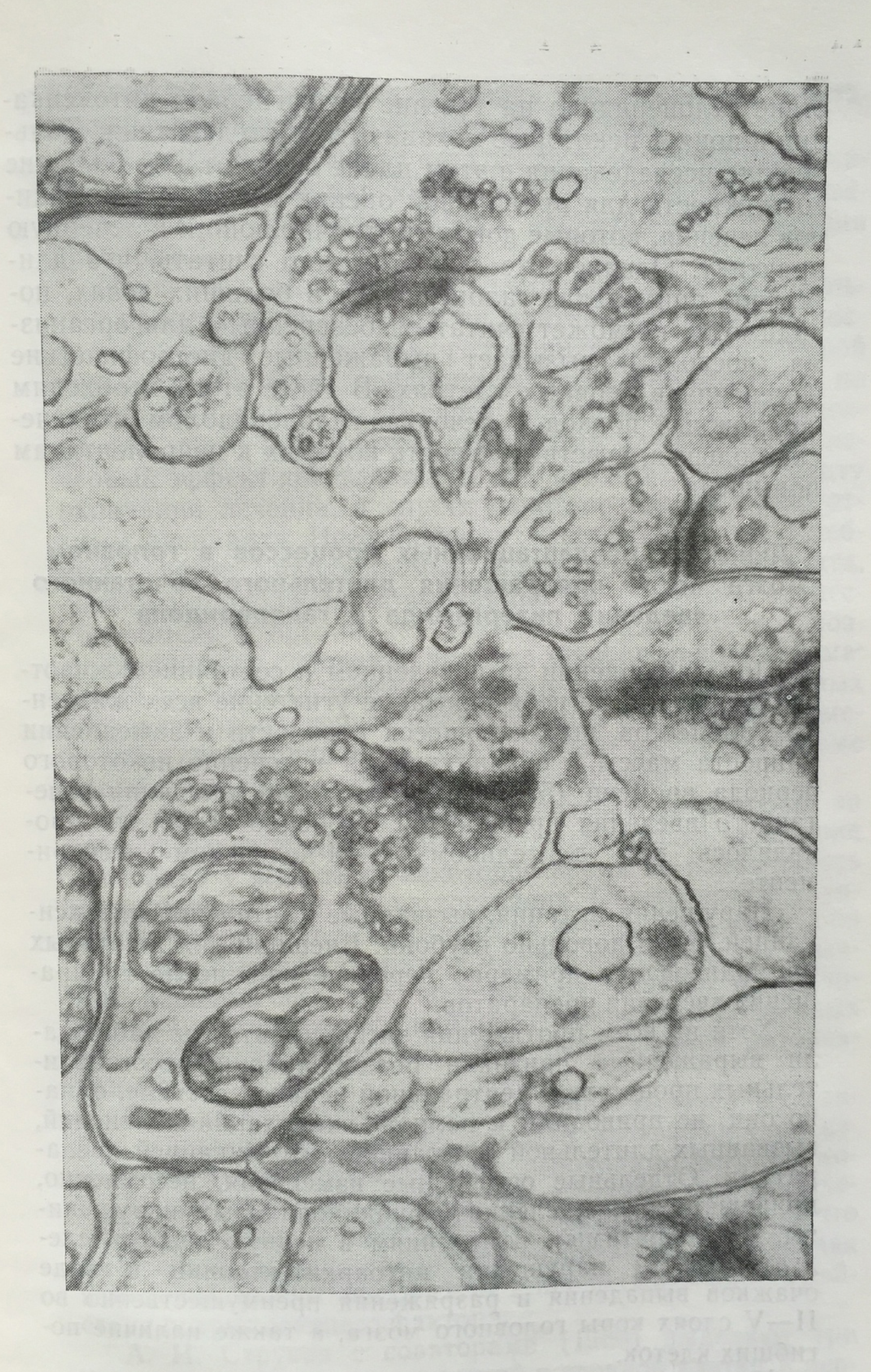


Рис. 40. Оксифильность и значительное утолщение постсинаптических мембран. Электронограмма. ×68 000.

ствие галоперидола на течение лизергиновой интоксикации и понять некоторые механизмы этого действия. Дальнейшие исследования в этом плане откроют еще большие возможности для правильной оценки некоторых принципов лечения, которые довольно прочно вошли в лечебную практику. Однако уже сейчас можно считать, что длительное применение галоперидола в больших дозах, по-видимому, не может считаться безвредным для организма, поскольку вызывает выраженные дистрофические изменения в нервных клетках. В свете этого необходим осторожный подход к лечению галоперидолом психически больных, чувствительность которых к нейролептикам повышена.

## Динамика реадаптационных процессов в головном мозге после прекращения длительного сочетанного введения лизергамида и галоперидола

При наблюдении за поведением и состоянием животных обращало на себя внимание угнетение всех жизненных процессов, выражающееся в вялости и замедлении прироста массы и сохранявшееся в течение некоторого периода времени (5—7 дней) после прекращения сочетанного введения препаратов. Особенно четко это проявлялось при длительном — 3—4-недельном эксперименте.

Нарушения питания, вызванные длительной интоксикацией, были довольно глубоки. Внешний вид животных нормализовался примерно через неделю после прекращения введения препаратов.

Хотя на всем протяжении эксперимента мы наблюдали выраженные признаки реадаптационно-восстановительных процессов в центральной нервной системе, однако они не приводили к полной ликвидации изменений, вызванных длительной сочетанной интоксикацией препаратами. Отдельные остаточные изменения, несомненно, приводили к определенным функциональным нарушениям. К необратимым изменениям в первую очередь следует отнести нарушения цитоархитектоники в виде очажков выпадения и разряжения преимущественно во II—V слоях коры головного мозга, а также наличие погибших клеток.

Уменьшение числа шипиков на базальных дендритах в области зрительного бугра, подбугорной области и в по-

лосатом теле, по-видимому, также можно отнести к остаточным проявлениям действия препаратов.

Наличие выраженных остаточных изменений исключительно в нервной паренхиме является важным доказательством о преимущественно нейротропном действии препаратов.

Изучение динамики реадаптационно-восстановительных процессов на протяжении длительного времени после окончания «лечения» галоперидолом лизергиновой интоксикации было предпринято нами прежде всего по следующим причинам. В своей практической деятельности нам часто приходилось наблюдать случаи, когда лечебный эффект достигается не непосредственно к моменту окончания лечения, а спустя некоторое время после отмены препарата. Несомненно, что положительный лечебный эффект, наблюдаемый после отмены препарата, связан с продолжением вызванных им изменений процессов обмена в организме. Эта серия экспериментов позволила нам на основании анализа морфологических изменений при экспериментальном исследовании на животных составить определенное представление о характере изменений, происходящих в центральной нервной системе после окончания «лечения» галоперидолом.

В свете этого представляют интерес наблюдения за состоянием и поведением животных. После окончания «лечения» у животных некоторое время не наблюдалось выраженного сдвига в их состоянии. Определенное улучшение его происходило только на 4—6-й день, когда они начинали быстро набирать в массе и обретать свой обычный внешний вид, что, по-видимому, связано со значительной активизацией компенсаторно-реадаптационных процессов, угнетенных до этого нейротропной интоксикацией.

Прежде чем перейти к обсуждению полученных данных и оценке степени обратимости дистрофических изменений в нервной паренхиме, необходимо осветить современные взгляды на характер и течение дистрофических процессов в нейронах. Ряд авторов считают, что имеется общая закономерность возникающих в нейронах изменений, зависящая от силы и продолжительности действия повреждающего фактора.

А. И. Струков с соавторами (1960) выделяют три фазы дистрофических изменений в нервной клетке. К первой фазе авторы относят изменения, которые не обнару-

живаются с помощью световой микроскопии и о наличии которых можно судить только по результатам биохимических, физико-химических и гистохимических методов исследования. Эти изменения, по мнению авторов, легко обратимы.

Во второй фазе обменные нарушения сопровождаются появлением морфологических изменений в виде небольшого набухания нервных клеток с распылением или частичным растворением в них хроматофильного вещества, некоторого уплотнения цитоплазмы нейронов с умеренным сморщиванием и гиперхроматозом их, гидропической дистрофии и, наконец, дистрофического ожирения клеток и появления в цитоплазме зерен липофусцина. Со стороны нервных проводников и их концевых аппаратов дистрофические изменения в этой фазе выражаются возникновением варикозных утолщений по ходу осевых цилиндров с разволокнением нейрофибрилл, изменением тинкториальных свойств аксоплазмы и миелина и набуханием терминальных рецепторных синаптических и эффекторных приборов без отрыва их и распада.

Элементы перицеллюлярной глии и клетки шванновского синцития таких нервных элементов сохраняют нормальную структуру либо тоже несколько набухают иногда пролиферируют, реже подвергаются дистрофическим изменениям. Эти изменения, по мнению авторов, в большинстве случаев обратимы, так как исчезают после устранения вызвавших их причин.

В третьей фазе дистрофические изменения сопровождаются некробиозом и некрозом нервной ткани. При этом наблюдается резкое набухание или, наоборот, сильное сморщивание нейронов с полным растворением в них хроматофильного вещества, огрубением, распадом и расплавлением нейрофибрилл, растворением и пикнозом ядер, резким утолщением и распадом отростков. В сморщенных нейронах глыбки базофильного вещества и нейрофибриллы обычно склеиваются, и тогда клетки начинают диффузно и очень интенсивно прокрашиваться тионином и серебром, а ядро представляется пикнотичным или совсем не выявляется.

Довольно часто некробиотические процессы в нейронах развиваются на фоне их гидропической дистрофии, загрузки пигментом и реже — дистрофического ожирения. В финале деструктивного процесса клетка либо полностью расплавляется, или распадается на глыбки и

зерна, фагоцитируемые глиальными элементами и соединительнотканными клетками, либо тело и ядро нейрона подвергаются сморщиванию и диффузно закрашиваются. Осевые цилиндры нервных проводников вакуолизируются, фрагментируются и претерпевают зернисто-глыбчатый распад, миелин растворяется или распадается. Синаптические приборы набухают, становятся более грубыми, отрываются, разрушаются и исчезают. В протоплазме глиальных клеток обнаруживаются капельки жира, базофильная зернистость и другие включения, представляющие собой продукты резорбции распадающихся структур нервной ткани.

Авторы подчеркивают, что деление на три фазы не позволяет, однако, проводить между ними резкую грань. Первая и вторая фазы легко переходят одна в другую. Кроме того, нет параллелизма между морфологическими и функциональными изменениями. Иногда тяжелые органические изменения не сопровождаются функциональными расстройствами, и наоборот. Изменения в третьей фазе уже носят необратимый характер.

Вернемся к анализу материалов наших исследований. Через неделю после прекращения сочетанного введения лизергамида и галоперидола в нейронах головного мозга, особенно коры, зрительного бугра и подбугорной области и полосатого тела оставались довольно выраженные морфологические изменения: резкое набухание тел и ядер нейронов, почти полная гомогенизация и растворение глыбок базофильного вещества. Гистохимические исследования на ДНК и РНК свидетельствовали о том, что в характере расположения зерен ДНК и РНК в нейронах и интенсивности их окраски оставались изменения, напоминающие таковые к моменту окончания введения препаратов. Дендриты представлялись варикозно набухшими и были значительно обеднены шипиками. Синапсы плохо импрегнировались и представлялись измененными. Внутриклеточные нейрофибриллы выявлялись плохо и выглядели слипшимися в значительной части нервных клеток. Дистрофически измененными оставались астро- и микроглиоциты. Если придерживаться классификации дистрофических изменений, предложенной А. И. Струковым и соавторами (1960), то отмеченные нами морфологические признаки приближались к 3-й фазе, хотя нейроны оставались жизнеспособными и даже имели тенденцию к дальнейшему восстановлению. По-видимому,

эти состояния нейронов близки к парабиозу или паранекрозу (Р. Н. Насонов, В. Я. Александров, 1940). Довольно медленное течение восстановительных процессов при относительно непродолжительной интоксикации (7 дней) свидетельствует о глубине вызванных изменений. Наряду с этим уже обнаруживались морфологические признаки восстановления: усиление тинкториальных свойств цитоплазмы, увеличение, гиперхромия и появление хроматиновых зерен в ядрышках преимущественно в тех структурных образованиях нервной паренхимы, где изменения были наиболее выражены (кора, зрительный бугор, подбугорная область, полосатое тело).

Мы уже отмечали, что оживление пролиферативных реакций со стороны олигодендроглии также следует расценивать как первые признаки компенсаторно-восстановительных процессов.

В отличие от компенсаторно-восстановительных процессов после действия одного лизергамида и при сочетанном введении его с галоперидолом на апикальных отростках уже выявлялось довольно большое число шипиков, являющихся довольно тонким индикатором улучшения функционального состояния нейронов. В перинуклеарных зонах можно было наблюдать также появление как зерен, так и мелких глыбок хроматина.

Эти морфологические признаки повышения функциональной активности нейронов позволяют предполагать, что галоперидол, оказывая стимулирующее действие на те уровни внутриклеточного обмена, которые подавлялись лизергамидом, предохранял тем самым нейрон от «поломки».

В конце первой недели восстановительного периода тинкториальные свойства нейронов приближались к обычным. Базофильное вещество, состояние которого отражает определенный уровень обмена рибонуклеопротеидов, стало выявляться не только в гомогенном состоянии, но и в виде зернистых структур, преимущественно в перинуклеарных зонах. Важной особенностью 2-й недели восстановительного периода явилось заметное оживление реактивности глии в виде усиления пролиферативных реакций, особенно со стороны олигодендроглии. Это обстоятельство заслуживает очень серьезного внимания, так как параллельно с этим выявился чрезвычайно интересный феномен — появление двухъядерных и многоядерных клеток (рис. 41 и 42).

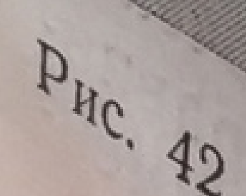


Рис. 41. Многоядерная нервная клетка. Окраска по Нисслю. ×1800.

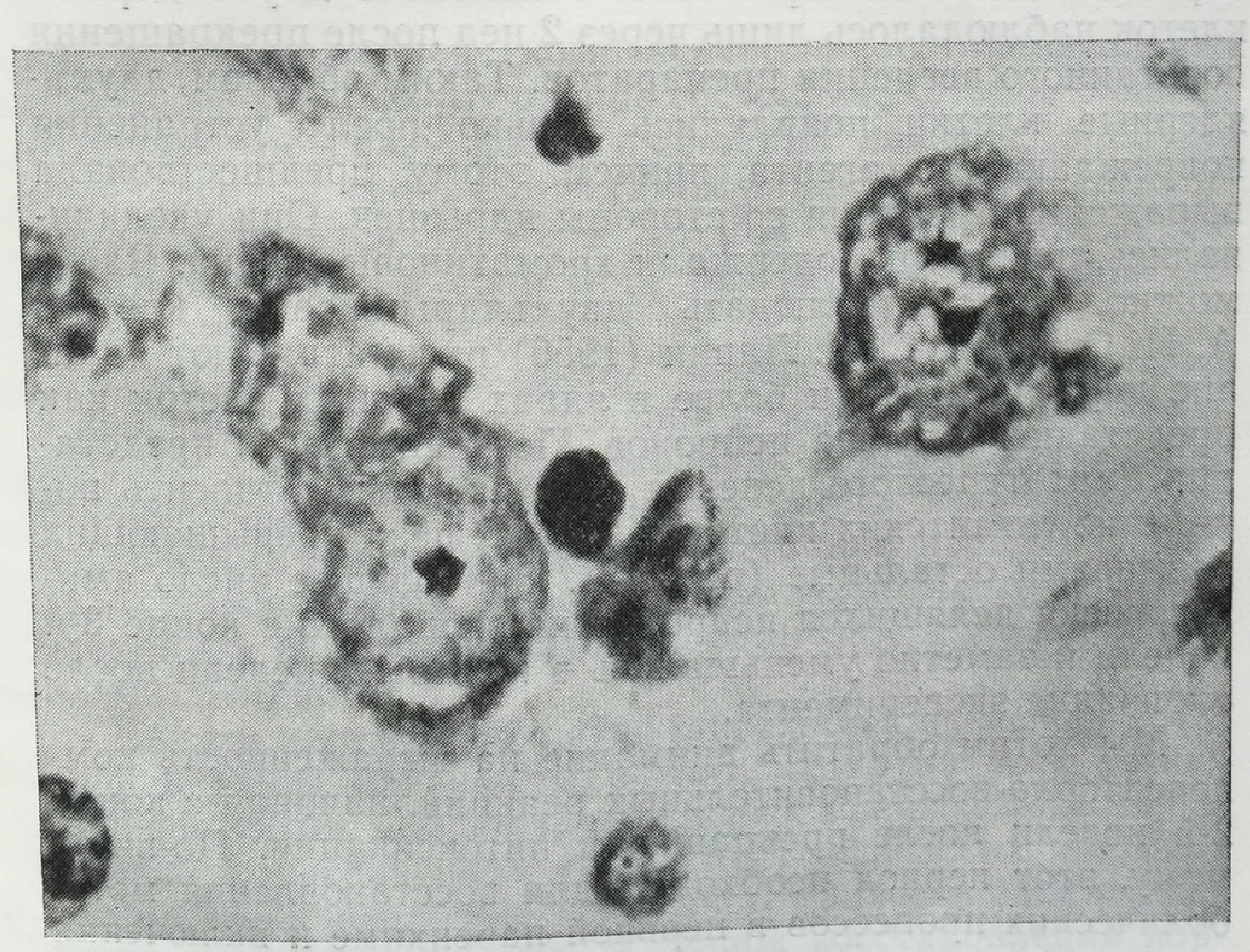


Рис. 42. Нервная клетка неправильной формы с двумя ядрами. Окраска по Нисслю. ×900.

Некоторые авторы смотрят на многоядерность как на аномалию развития нервных клеток. Л. И. Смирнов (1941) считает, что двухъядерность «всегда симптом уродства биологической организации ганглиозной клетки». П. Е. Снесарев (1950) полагает, что двухъядерные клетки возникают в связи с задержкой их развития. Существует также распространенное мнение, согласно которому многоядерные клетки представляют собой явление патологическое, встречающееся при самых различных болезненных процессах. В настоящее время значительная часть исследователей расценивают появление в нервной системе клеток с двумя и большим числом ядер как признак физиологической или репаративной регенерации нервной ткани (Н. Е. Ярыгин, 1954; А. И. Струков, С. К. Лапин, 1956; А. И. Струков и соавт., 1960, и др.).

Как правило, появление многоядерных клеток наблюдается при тяжелой деструкции и гибели других нейронов. Эти данные согласуются и с результатами наших исследований. Деструктивные изменения и гибель нейронов наблюдались при введении лизергамида уже в конце первой недели эксперимента. Появление двухъядерных клеток наблюдалось лишь через 2 нед после прекращения сочетанного введения препаратов. Таким образом, двухъядерные клетки появлялись только после устранения повреждающего агента, причем этому предшествовала выраженная реакция со стороны ядрышек. Они увеличивались, набухали, содержали хроматиновые зерна. Часто можно было наблюдать двухъядрышковые клетки. А. И. Струков, С. К. Лапин (1956) рассматривают наличие двух ядрышек и более в ядрах нервных клеток как предстадию амитоза нейронов. По-видимому, к предстадии амитотического деления следует также относить появление гигантских клеток, в $1^1/_2$—2 раза превышающих размерами остальные (рис. 43). Наибольшее число амитотически делящихся нейронов наблюдалось в конце 3-й недели и заметно уменьшалось в конце 4-й недели после окончания эксперимента.

Мы хотим обратить внимание на выраженность компенсаторно-восстановительных реакций, начиная с конца 2-й недели после прекращения интоксикации. По-видимому, этот период необходим для восстановления метаболических процессов в нервной паренхиме и включения компенсаторных механизмов, направленных на выравнивание нарушенного равновесия. Не исключено, что имен-



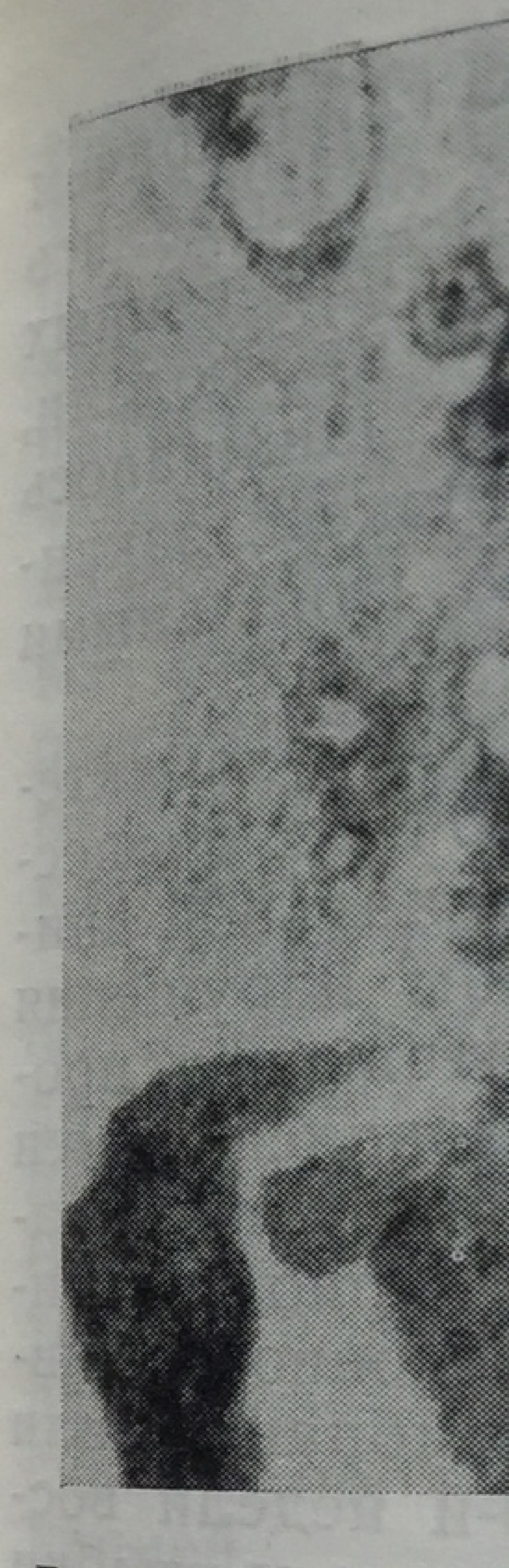


Рис. 43. Огромна

Рис. 43. Огромная нервная клетка коры. Окраска по Нисслю. ×900.

но с активизацией компенсаторно-восстановительных процессов связано улучшение состояния, которое больные отмечают не сразу после окончания лечения, а спустя определенный срок. По-видимому, наступление этого периода находится также в прямой зависимости от тяжести процесса и состояния иммунобиологических сил организма.

Длительная сочетанная интоксикация оказывалась в конечном счете более тяжелой для нервной паренхимы, поэтому и выраженные проявления реадаптационно-восстановительных процессов наблюдались несколько позже. Об иммунобиологическом состоянии нервной паренхимы можно судить по реакции ретикулоэндотелиальных элементов (микроглиоцитов, перицитов), а также астро- и олигодендроглии.

Как мы уже неоднократно подчеркивали, между реакцией нервной паренхимы и глии мозга на всех этапах экспериментов наблюдалась неразрывная взаимосвязь. Наряду с увеличением числа дистрофических нервных клеток увеличивалось и число дистрофически измененных астро- и микроглиоцитов. В период восстановления нормализация состояния нейронов протекала на фоне уси-

ления пролиферативных реакций со стороны глии, причем более реактивными и чувствительными оказывались астро- и микроглиоциты. Патологически измененных олигодендроглиоцитов мы практически не наблюдали, поскольку оживление реактивности глии начиналось с олигоденроглиоцитов, в которых этот процесс заканчивался раньше по сравнению с другими глиальными формами.

«Переломный» период (2-недельный срок) характеризовался нормализацией всех внутриклеточных процессов. Исчезали явления центральной тинкториальной ацидофилии, являющейся тонким индикатором нарушения внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов (П. Е. Снесарев, 1950). Нормализовался обмен нуклеопротеидов. Если на последних этапах интоксикации и первых неделях восстановительного периода в цитоплазме нарушался обмен РНК и она в основном выявлялась в виде гомогенных масс на мембранах или в перинуклеарных зонах, то начиная с 3-й недели восстановления уже можно было наблюдать зерна и глыбки РНК в различных участках цитоплазмы. Эти данные еще раз подтверждают преимущественное влияние ДЛК на цитоплазму и именно на синтез РНК в рибосомах. Мы наблюдали выраженные изменения в структуре расположения зерен ДНК и их тинкториальных свойствах. В ряде случаев наблюдалось «выпадение» отдельных зернышек.

Известно, что препараты лизергиновой кислоты оказывают специфическое воздействие на хромосомный аппарат клеток, вызывая появление различных хромосомных аномалий (С. А. Финогенова, 1970, и др.).

Не исключено, что уродливые многоядерные клетки появляются вследствие цитогенетического действия лизергамида. Однако на последних этапах восстановительного периода выраженных изменений в реакции Фёльгена на ДНК мы не наблюдали, что дает основание считать, что к этому сроку в нервной паренхиме нормализуется нарушенный лизергамидом обмен нуклеопротеидов.

Заметное усиление межнейрональной активности наступало в тот период, когда четко наметились выраженные сдвиги в сторону нормализации белкового обмена (3—4 нед). Обращало на себя внимание некоторое набухание и гипертрофия апикальных отростков, которые в некоторых случаях можно было проследить от выхода

вплоть до контакта с поверхностными слоями коры. Число шипиков на них приближалось к нормальному, хотя шипики представлялись огрубевшими и несколько увеличенными в размерах. Вместе с тем на дендритах синаптических образований выявлялось больше, чем на телах нейронов. Значительное число синапсов выявлялось и в межклеточном пространстве. По-видимому, все эти признаки следует расценивать в качестве компенсаторно-восстановительных, вызванных усилением нагрузки на оставшиеся неповрежденные нервные клетки.

Нельзя не остановиться на реакции мягких мозговых оболочек, которые на всех этапах эксперимента, вплоть до 4-й недели восстановительного периода, обнаруживали выраженные изменения в виде полнокровия и отечности. Выраженная реакция этих образований и медленные темпы нормализации после окончания эксперимента дают основание считать, что изменения со стороны сосудов и оболочек довольно стойки и связаны с интоксикацией.

Расширение сосудов, как мы уже отмечали, по-видимому, является следствием специфического воздействия лизергамида на гомеостаз на уровне подбугорной области. В то же время мы заметили, что явления набухания и плазматического пропитывания стенок сосудов неразрывно связаны с состоянием глиальных элементов. Как известно, сосуды и зональные отделы мозга густо покрыты глиальными элементами, представляющими собой как бы промежуточное звено между кровяным руслом и нервными клетками. Мы уже отмечали, что глиальные клетки, так же как и нервные, претерпевали при длительном сочетанном введении лизергамида и галоперидола очень существенные дистрофические изменения вплоть до гибели. Если учесть, что число глиальных клеток значительно превышает число нейронов (почти в 10 раз по Х. Хидену, 1964), то в результате усиления явления диапедезной отечности и плазматического пропитывания сосудистых стенок существенно нарушался глиальный барьер между ними и мягкими мозговыми оболочками. Нормализация состояния сосудистых стенок и мозговых оболочек наступала именно в тот период, когда наблюдалась усиленная пролиферативная реакция и нормализация состояния со стороны глиальных элементов.

Морфологические изменения во внутренних органах на всех этапах эксперимента на обратимость были относительно небольшие и по существу почти полностью обратимые. Они проявлялись в нерезко выраженной жировой дистрофии отдельных печеночных клеток и зернистой дистрофии эпителия отдельных извитых канальцев почек. Появление их, по-видимому, следует рассматривать как результат действия непосредственно самих препаратов при длительном применении, а также продуктов их дезинтеграции на последних этапах эксперимента. Отсутствие грубых дистрофических и деструктивных нарушений со стороны внутренних органов является еще одним убедительным доказательством преимущественно нейротропного и, в частности, кортикотропного действия препаратов.

В заключение необходимо подчеркнуть некоторые особенности реадаптационно-репаративных процессов, наблюдаемых при «лечении» лизергиновой интоксикации галоперидолом.

В течение первых 2 нед восстановление наступало значительно быстрее, о чем можно было судить как по нормализации белкового обмена, так и по состоянию межнейрональных связей, которые являются тонким индикатором функциональной активности нейронов. Эти особенности мы объясняем спецификой действия галоперидола на течение лизергиновой интоксикации. Поскольку, начиная с 3-й недели, сочетанное введение препаратов начинало оказывать явно токсическое действие, что было видно по характеру морфологических изменений, то, по-видимому, галоперидол уже не предохранял клетки от интоксикации. Следует отметить, что на 3-й и 4-й неделях восстановительного периода после прекращения сочетанного введения лизергамида и галоперидола реадаптационно-репаративные процессы, в том числе и наклонность нейронов к амитотическому делению, проявлялись более бурно, чем при введении одного лизергамида. Следует полагать, что усиление компенсаторно-восстановительных реакций под действием галоперидола является одной из причин «лечебного» эффекта препарата.

На протяжении довольно короткой истории психофармакологии создано несколько десятков эффективных психофармакологических препаратов и накоплен богатый клинический опыт лечения ими различных болезненных

состояний. Наряду с несомненным высоким терапевтическим эффектом при лечении этими препаратами описаны и серьезные осложнения (вплоть до смертельных исходов), возникающие главным образом при неправильном их использовании. Механизм лечебного действия психофармакологических препаратов пока остается еще недостаточно ясным, несмотря на огромное число посвященных этой проблеме работ. В настоящее время история психофармакологии насчитывает пока еще немного морфологических исследований, которые в комплексе с клиническими, биохимическими, физиологическими и электрофизиологическими дают довольно объективные данные и помогают глубже понять как характер патологического процесса, так и механизм лечебного действия тех или иных средств. По своему характеру эти работы представляют собой экспериментально-морфологические исследования действия того или другого нейролептика на физиологическую норму. Это пока первый этап в патоморфологии, экспериментальной психофармакологии и психиатрии.

Второй этап — изучение патоморфологических изменений при экспериментальных психозах. В этом плане исследования лишь только начинаются. Для научного поиска на этом этапе открываются большие возможности, так как эксперименты на животных позволяют наблюдать не только клинические проявления моделированного психоза, но и изучать его патоморфологическую основу.

С третьим этапом экспериментально-морфологических исследований связано изучение патоморфологии купирующего или «лечебного» действия психофармакологических средств на экспериментальный психоз.

Для клинической психиатрии исследования в этом направлении представляют наибольший интерес, однако они, к сожалению, пока единичны.

Трактовка того или иного морфологического признака, возникающего при лечении экспериментального психоза, крайне трудна, поскольку остается неизвестной морфологическая картина при воздействии нейролептиков на головной мозг человека. Попытки использовать данные секционных исследований психически больных, леченных нейролептиками и погибших от сопутствующих соматических заболеваний, не увенчались успехом. Ознакомление с литературными источниками по данному вопросу убедило нас, что смерть больных, как правило,

наступала от различных аллергических и соматических осложнений. Поэтому использовать эти данные и на основании их делать выводы не представлялось возможным, тем более что применяемые «лечебные» дозы галоперидола не вызывали смертельных исходов.

Полученные в эксперименте данные дают право утверждать, что с помощью морфологических методов исследования не только можно, но необходимо продолжать исследования механизма «лечебного» действия наиболее активных психотропных препаратов, широко используя все возможности как световой, так и электронной микроскопии, а также гистохимии. Одни исследования должны дополнять другие. Световая микроскопия дает возможность наблюдать динамику процесса и распространенность его сразу во всех структурах одновременно, электронная — тонкие изменения на уровне отдельных ультраструктур, гистохимические исследования уточняют характер отдельных изменений обмена.

Проведенные нами исследования показали, что лизергамид и галоперидол действуют почти на одни и те же структуры головного мозга, но это действие диаметрально противоположно. Галоперидол как бы предохраняет структуры и функции тонких органелл нейронов от специфического действия на них лизергамида. Однако «лечебный» эффект оказался непродолжительным. «Равновесие» на грани патологии, которое определенное время сохранялось при сочетанном введении препаратов, постепенно нарушалось и начинали выявляться морфологические признаки, характерные для лизергиновой интоксикации.

Характерной особенностью этого периода действия препаратов являлось резкое обострение компенсаторно-восстановительных процессов, которые наблюдались после прекращения длительной лизергиновой интоксикации: увеличение размеров ядра и ядрышка, появление клеток с наклонностью к амитотическому делению, двухъядрышковые клетки.

Все эти факты следует рассматривать как этапы «лечебного» действия галоперидола на экспериментальный психоз. Механизмы его остаются еще далеко неясными. Дальнейшие исследования дадут несомненно больше материалов для построения четких теорий. Достоверность этих фактов не подлежит сомнению, так как «лечебное»

действие выявилось при исследовании как с помощью световой, так и электронной микроскопии, а также при гистохимических реакциях на РНК и ДНК.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что купирующее действие больших доз нейролептика на экспериментальный психоз проявлялось в течение определенного времени. Это важно в практическом отношении, так как в последующем, как показали морфологические исследования, развивалась картина нейротоксикоза, приводящего к деструктивным изменениям в центральной нервной системе. Важно клинически изучить этот рубеж, чтобы выбрать правильную терапевтическую тактику, не наносящую ущерб состоянию больного. Клинические проявления нейротоксикоза следует рассматривать как осложнение при «лечении» галоперидолом.

Длительное введение галоперидола также вызывало явления нейротоксикоза, но значительно отличающегося по характеру морфологических проявлений от наблюдаемого при сочетанном введении лизергамида и галоперидола.

Изменения при длительном сочетанном введении препаратов можно уже было расценивать как тяжелую токсико-дистрофическую энцефалопатию.

В отношении патогенетических механизмов развития этого патологического состояния можно сказать, что длительное введение нейролептика уже не вызывало «лечебного» эффекта, происходила «поломка» компенсаторно-реадаптационных процессов, ранее оживляемых действием этого лечебного средства, и течение патологического процесса продолжалось как при обычном нейротоксикозе.

В клинической практике нам нередко приходилось наблюдать случаи, когда как бы начавшийся процесс выздоровления вдруг приостанавливается и при дальнейшем лечении первоначально обнадеживающие результаты как бы сводятся на нет и болезнь возвращается вновь. Возможно, что эта аналогия имеет глубокий смысл. Это еще одна проблема экспериментальной психопатологии. А вместе с ней открывается еще одна интересная возможность для изучения побочных осложнений при лечении экспериментального психоза.

Таким образом, моделирование психоза позволяет изучать не только действие психофармакологических средств, но и возможные осложнения при этом.

На основании проведенных исследований можно уже сейчас с достаточной долей достоверности утверждать, что те авторы, которые изучали патоморфологические изменения при действии того или иного нейролептика не в условиях экспериментального психоза, стояли не на совсем правильных позициях, когда полагали, что аналогичные изменения он вызывает и в патологических условиях, т. е. при лечении психотических состояний. Изменения, вызываемые нейролептиками у здоровых людей, существенно отличаются от тех, которые развиваются на фоне экспериментального психоза, в чем мы убедились в результате проведенных нами исследований.

Не исключена возможность, что в результате этого так много разногласий между авторами при сопоставлении данных клинических и экспериментальных исследований.

В настоящее время имеется ряд сообщений о различных осложнениях при лечении нейролептиками. Значительная часть этих сообщений приходится на долю аминазина — препарата, с синтеза которого начинается «психофармакологическая эра». Он и до настоящего времени остается широко распространенным и изученным нейролептиком.

Морфологические изменения, вызываемые в головном мозге экспериментальных животных при введении им аминазина, очень напоминают таковые при введении галоперидола. В свете этого представляло интерес сопоставить наши данные с результатами секционных исследований, поскольку работ экспериментально-морфологического плана по изучению сочетанного введения психотомиметиков и аминазина нет. Известно, что аминазин более токсичен, чем галоперидол, и вызывает выраженные изменения со стороны печени, почек и сердца, крайне редкое явление при лечении галоперидолом. Во всех просмотренных нами литературных источниках очень скупо представлены исследования головного мозга. Изменения в головном мозге проявлялись отеком мягких мозговых оболочек и вещества мозга, венозным полнокровием и стазами, явлениями повышенной проницаемости сосудистых стенок (выраженный периваскулярный отек) набуханием нейронов в различных отделах мозга, набуханием ядер и разрыхлением ядрышек, явлениями цитолиза в различных слоях, дистрофическими изменениями астроцитов и микроглиоцитов.

Морфологические изменения в головном мозге психически больных, умерших от различных соматических осложнений и леченных аминазином, во многом напоминали наблюдаемые нами при длительном сочетанном введении животным лизергамида и галоперидола. На основании грубых дистрофических изменений со стороны глиальных элементов, особенно микроглии, можно подтвердить мнение авторов о том, что одной из ведущих причин летального исхода явилось развитие аутоиммунных аллергических реакций организма.

Нейролептики действуют угнетающе на микроглию и вместе с тем на ретикулоэндотелиальную систему организма. В наших экспериментах при длительном введении лизергамида и галоперидола также наблюдалось подавление микроглиальных реакций.

Исследования реадаптационно-репаративных процессов в центральной нервной системе и внутренних органах через различные сроки после окончания сочетанного введения лизергамида и галоперидола показали, что развитие восстановительных процессов даже в том случае, когда затравка осуществлялась относительно непродолжительное время — 1 нед, протекало очень медленно. Это дает основание предположить, что изменения, вызываемые длительным введением нейротропных препаратов, довольно стойкие.

Мы разделяем мнение Cohen (1964), согласно которому ДЛК играет роль пускового механизма, приводящего к последующему изменению метаболизма в нервной паренхиме и вместе с тем к развитию психотических реакций. Изменения, наблюдаемые в нервной паренхиме в конце первой недели эксперимента, правда, в менее выраженной степени, сохранялись и через неделю после прекращения введения препаратов, следовательно, они достаточно стойкие и довольно глубокие.

Механизм развития патологического процесса при однократном введении препарата значительно отличается от такового при хроническом эксперименте, когда специфическое воздействие препаратов на нервную паренхиму осуществляется изо дня в день в течение длительного времени. Патологические процессы, возникающие при этом в нервной системе, изменяют среду, окружающую нейроны, их функцию и структуру и в дальнейшем уже протекают и развиваются в связи с патологической «поломкой» функций нейронов. Об этом свиде-

тельствовали выраженные изменения со стороны сосудов и глиальных элементов мозга. Создавался своеобразный и довольно стойкий патологический «круговорот». Вместе с тем нервная паренхима сохраняла даже при выраженных деструктивных процессах большие потенциальные способности к реадаптационно-репаративным реакциям.

Появление, в частности, двухъядерных клеток мы склонны связать со свойствами нервной паренхимы, проявляющимися только при воздействии на внутриклеточный обмен специфических нейротропных токсинов.

Нередкие находки двухъядерных клеток при шизофрении (В. С. Цивилько) так же, как и в наших экспериментах, возможны к периоду окончания процесса и включения компенсаторных механизмов.

Следует отметить, что патоморфологические изменения при шизофрении и длительном введении лизергамида имеют очень много сходных черт. Эти сходства проявлялись в характере реадаптационно-репаративных процессов. Бурное развитие этих процессов в нервной ткани и в окружающих ее структурах морфологически проявляются в восстановлении их обычного вида, в нормализации всех внутриклеточных процессов, а клинически — в нормализации состояния. У больных этот период, по-видимому, знаменует начало выздоровления и постепенное исчезновение психотической симптоматики.

П. Е. Снесарев (1934) писал о своеобразном нарушении трофики мозга при шизофрении, об известной «безжизненности» паренхимы мозга. Наша мысль, связывая этот тезис П. Е. Снесарева с ранее высказанным положением, невольно возвращается к клиническим случаям из практики. Мы нередко наблюдали «выходы» из острого психоза с почти невидимым дефектом после довольно короткого периода лечения. По-видимому, в этих случаях имеют место довольно сохранная реактивность нервной паренхимы и хорошая способность к компенсаторно-реадаптационным процессам. В то же время, к сожалению, нередко приходится констатировать, что терапевтические усилия оказываются тщетными, и патологический процесс, постепенно нарастая, приводит больного к выраженному слабоумию.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В порядке завершения нашей работы мы считаем необходимым подвести основные итоги и обсудить полученные результаты. Мы полагаем, что без этого не будет целостного представления о характере и особенностях проведенных исследований.

Следует подчеркнуть, что при лизергиновой интоксикации морфологические изменения выявлялись преимущественно в нейронах теменно-височных областей коры, корковом отделе зрительного анализатора, а также в нервных клетках зрительного бугра, подбугорья и области полосатого тела. Это обнаруживалось как при однократном, так и особенно четко при длительном введении препарата. Многие авторы на основании электрофизиологических, патоморфологических и гистохимических исследований также пришли к аналогичным выводам.

Эти данные являются важным морфологическим признаком, отражающим специфику действия лизергамида на головной мозг. Для лучшего понимания характера процесса необходимо проанализировать изменения со стороны нервной паренхимы, являющейся основным объектом наших исследований. Как при однократном, так и при длительном введении ДЛК наблюдалась реакция со стороны всех структур нервной клетки. Вначале имели место явления, напоминающие острое набухание нейрона, достигающее максимальной выраженности на 4—6-м часу от момента введения препарата. При длительном введении развивались изменения, характерные для лизергиновой интоксикации: набухание ядра, увеличение и базофилия ядрышка, резкое снижение тинкториальных свойств цитоплазмы, почти полное растворение базофильных глыбок. На последних этапах эксперимента цитоплазма представлялась в виде почти прозрачной «вуальки» вокруг «голого» более четко закрашиваемого ядра и ядрышка. Гибель нейронов протекала в форме

цитолиза. Выраженные дистрофические изменения цитоплазмы являлись характерной особенностью лизергиновой интоксикации.

Гистохимические исследования показали, что ДЛК оказывала выраженное влияние на метаболизм нуклеопротеидов, в частности на входящие в их состав РНК и ДНК.

При длительном введении лизергамида наблюдались гомогенизация и растворение гранул РНК. Гомогенизация выявлялась в виде гомогенных бахромок и ободков на мембране ядра. В то же время ядрышки давали выраженную реакцию на РНК и интенсивно окрашивались пиронином.

Ослабевала реакция ядер нейронов на ДНК. Зернышки ДНК неравномерно распределялись по территории ядер, а в центральных зонах наблюдались просветления и «выпадения» отдельных гранул. Эти изменения свидетельствует о выраженных нарушениях в белковом обмене и вместе с тем о цитогенетическом действии ДЛК.

При электронномикроскопическом исследовании выявлялось довольно большое число свободных рибосом, что дает основание предположить, что нарушение белкового обмена произошло на уровне рибосом цитоплазмы.

Учитывая преимущественно психотропное действие препарата, совершенно естественно ожидать, что он оказывает выраженное действие на межнейрональные связи. На основании электроэнцефалографических исследований многие исследователи приходят к выводу, что ДЛК блокирует аксо-дендритические синапсы.

В наших экспериментах в первые часы после однократного введения лизергамида, когда клинически наблюдалось наиболее выраженное действие препарата, отмечалось резкое набухание дендритов, особенно апикальных, и уменьшение числа выявляемых шипиков. В то же время значительно увеличивалось число синапсов аксо-соматического типа, т. е. имело место противоположное действие препарата на эти структуры, обеспечивающие межнейрональную связь.

Для понимания характера воздействий, которые оказывают друг на друга нейроны в процессе их совместной деятельности, важно выяснить соотношения в распределении концевых и касательных контактов на по-

верхности тела клетки и ее дендритов. Концевые и касательные контакты имеют различное значение для функционального состояния нейрона. Трудами многих советских ученых (С. А. Саркисов, Г. И. Поляков, Е. Г. Школьник-Яррос, Т. А. Леонтович, Г. П. Жукова, Э. Н. Попова и др.) показано, что аксо-дендритические связи, осуществляемые с помощью шипиков, имеют первенствующее значение в функциональной деятельности коры больших полушарий головного мозга. При этом дендритный аппарат, концентрирующий на себе главную массу касательных контактов, играет роль тонкого модулятора функционального состояния нейрона.

Многочисленные исследования на животных показали тормозящее влияние малых доз ДЛК на выработку условного рефлекса.

По-видимому, лизергамид вызывает выраженные нарушения в химизме передачи нервных импульсов на уровне аксо-дендритических контактов.

Состояние межнейронального аппарата под действием ДЛК — уменьшение числа аксо-дендритических синапсов и обеднение шипиками дендритов, а также увеличение числа синапсов аксо-соматического (тормозного) типа отражает своеобразный характер тормозного процесса в корковом анализаторе, который приводит к нарушению условнорефлекторной деятельности.

При длительном введении лизергамида обнаруживались выраженные изменения со стороны межнейрональных связей преимущественно в филогенетически более молодых областях коры, а также в зрительном бугре и подбугорье. Эти изменения были особенно выраженными в конце эксперимента (3-я и 4-я недели), когда дендриты представлялись варикозно набухшими, с нечеткими контурами. При светооптическом исследовании на многих нервных клетках не выявлялось шипиков, значительно уменьшалось число импрегнируемых синапсов.

В настоящее время накоплен большой материал, указывающий на то, что цитоплазматические отростки и синаптические образования являются наиболее реактивными и чувствительными частями нейрона. Изменения со стороны дендритного аппарата, обеднение его шипиками, а также значительное уменьшение числа импрегнируемых синапсов следует расценивать как снижение функциональной активности нейронов. По-видимому, значительная часть этих изменений носит необратимый

характер, но к обсуждению этого вопроса мы вернемся несколько позже при рассмотрении реадаптационно-компенсаторных процессов после прекращения интоксикации.

Длительное введение лизергамида приводило к выраженным изменениям со стороны митохондрий. Прослеживалась определенная динамика в реакции митохондрий. По мере увеличения продолжительности затравки они увеличивались в размерах, набухали, кристы их расширялись, а матрикс значительно просветлялся. На 4-й неделе эксперимента отмечались выраженные дистрофические изменения вплоть до деструкции и гибели митохондрий. В то же время наряду с дистрофически измененными митохондриями наблюдались небольшие по размеру митохондрии и промитохондрии. Патология со стороны митохондрий, вероятно, является одним из важных звеньев в механизме лизергинового «психоза». Нарастание изменений со стороны этих образований нервной клетки сочеталось с явлениями центральной ацидофилии, свидетельствующей о внутриклеточной гипоксии вследствие нарушения внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов.

На всех этапах затравки животных лизергамидом обращали на себя внимание реакции всех форм глиоцитов.

Астро- и микроглиоциты обнаруживали дистрофические изменения, нарастающие параллельно с длительностью затравки. Со стороны олигодендроглии изменения или не выявлялись, или отмечалась склонность этих клеточных элементов к пролиферации. Наблюдались явления сателлитоза.

Если рассматривать глию в качестве своеобразного физиологического барьера между кровью и мозгом (Л. И. Смирнов, 1935; П. Е. Снесарев, 1950; Х. Хиден, 1964, и др.), через который проходят все вещества прежде чем попасть в нервную клетку, то становится понятным параллелизм между степенью нарастания дистрофических изменений в глиоцитах и нейронах.

Как мы уже отмечали, имеются особенности в реакции различных форм глии на повреждающий фактор (ДЛК). Это своеобразие реакции различных форм глиоцитов объясняется, по-видимому, специфической ролью каждой из них в нутритивных нейрофизиологических процессах.

Х. Хиден (1964) считает, что аденозинтрифосфатаза, под действием которой освобождается энергия, заключенная в АТФ нейронов, находится в олигодендроглиоцитах. С позиций этой гипотезы становятся понятными явления сателлитоза, которые отмечались при выраженных дистрофических изменениях нервных клеток на последних этапах интоксикации.

Важно подчеркнуть, что при длительной лизергиновой интоксикации выявлялись выраженные дистрофические изменения со стороны астроглиоцитов.

Описание патоморфологии лизергиновой интоксикации будет не полным, если не будут отмечены изменения со стороны сосудов мягких мозговых оболочек и вещества мозга в виде венозного полнокровия, набухания и отечности стенок артерий с элементами плазматического пропитывания и повышенной проницаемости.

Важно подчеркнуть, что изменения со стороны сосудов протекали параллельно с нарастанием дистрофических изменений в астроглиоцитах. Учитывая тесную взаимосвязь этой формы глии с сосудистыми стенками, можно предположить, что сосудистые изменения в значительной степени обусловлены дистрофическими изменениями со стороны астроцитарной глии.

Таким образом, патологический процесс, возникший в больших полушариях головного мозга при длительной лизергиновой интоксикации, изменил функциональную деятельность не только нейронов, но и структурных элементов окружающей их среды.

Изменения со стороны внутренних органов были значительно менее выражены, чем в головном мозге. Они выявлялись лишь при длительной интоксикации в виде нерезко выраженных признаков белковой дистрофии со стороны паренхимы печени и почек и, вероятно, были обратимы по своему характеру.

Важно отметить, что, несмотря на выраженные дистрофические изменения со стороны нейронов головного мозга, которые к концу интоксикации носили признаки тяжелого поражения, гибели животных не наступало. Препарат оказывал преимущественно кортикотропное действие. Для того чтобы иметь законченное представление о характере нейротропного действия изучаемого дизлептика на центральную нервную систему, необходимо кратко проанализировать клинические проявления лизергинового психоза.

К характерным проявлениям экспериментального лизергинового психоза следует отнести:

1) нарушения восприятия в виде как простых, так и сложных зрительных галлюцинаций, часто с преобладанием абстрактных образов, чрезвычайно ярких и сочных красок;

2) повреждение процесса мышления, концентрации мысли, появление ощущения потери контроля над мыслями, потеря чувства времени и способности к анализу и синтезу. Происходит «примитивизация» психических функций и ослабление чувства собственного «я». Возможны ощущения полного освобождения от телесной оболочки и чувство раздвоения личности. Все предметы окружающего мира кажутся необычными, полными какого-то скрытого смысла и значения. Ухудшается понимание речи;

3) изменения эмоциональных реакций в виде ослабления чувства этики, возврата в переживаниях к ушедшим конфликтам, в снижении чувства симпатии.

4) нарушение психомоторной активности и появление наклонности к более примитивному уровню поведения, развитие пассивности и речевые затруднения.

Перечисленные симптомы свидетельствуют о том, что происходит нарушение всех сфер психической деятельности.

При введении лизергиновой кислоты и ее производных животным наблюдается:

1. Тормозящее влияние на выработку условных рефлексов, временная потеря выработанных в течение нескольких лет рефлексов и блокирование условных рефлексов большими дозами препарата.

2. Различные двигательные нарушения. Двигательное возбуждение сменяется подавлением двигательной активности и агрессивности.

3. У высших животных (обезьяны, кошки) описаны нарушения восприятия в виде галлюцинаций.

Сравнения клинических проявлений при действии ДЛК на человека и животных дают основание считать, что этот препарат действует на одни и те же структуры головного мозга.

Особый интерес представляют данные сравнительного изучения патоморфологических изменений в головном мозге под влиянием ДЛК и при шизофрении.

Характер патоморфологических изменений при длительном введении лизергамида имеет сходные черты с морфологическими изменениями, описанными при шизофрении: дистрофические изменения нейронов, диффузность процесса, приводящего к очагам опустошения и разрежения в коре головного мозга, дистрофические реакции со стороны астроглиоцитов, ареактивность микроглиоцитов, сосудистые нарушения в виде капиллярной застойной гиперемии в результате нарушения сократительной функции капилляров, наличие внутриклеточной гипоксии (центральная тинкториальная ацидофилия).

Эти факты являются убедительным аргументом в пользу того, что патогенетические механизмы экзогенного лизергинового и эндогенного психозов имеют много общих черт.

Рассмотрим характер реакции нейронов.

Состояние нервных клеток при шизофрении П. Е. Снесарев (1934) характеризовал как «безжизненность», подчеркивая, что при этом заболевании происходят выраженные дистрофические изменения со стороны цитоплазмы.

В. С. Цивилько (1967) отмечает, что при шизофрении в первую очередь обращает на себя внимание прогрессивно нарастающая атрофия цитоплазмы, которая на гистологических препаратах крайне бледно закрашивается. Автор называет такие нейроны «чахлыми», «атрофирующимися».

При длительном введении лизергамида также обнаруживались грубые дистрофические изменения со стороны цитоплазмы, которая слабо прокрашивалась. Гибель нейронов протекала в форме цитолиза.

По типу реакции нервных клеток изменения при экспериментальном лизергиновом «психозе» очень напоминают шизофренические.

Изучению механизма психотомиметического действия лизергиновой кислоты посвящено очень большое количество работ, однако эта проблема еще далека от разрешения, поскольку полученные данные довольно противоречивы.

Однако никем не оспаривается совершенно очевидный факт, что ДЛК оказывает выраженное действие на внутриклеточные метаболические процессы.

На основании результатов собственных исследований и данных литературы мы предполагаем, что в механизме

психотомиметического действия лизергамида можно различить несколько неразрывно связанных между собой этапов.

1. ДЛК оказывает специфическое действие на метаболизм нуклеопротеидов, преимущественно на уровне цитоплазмы. Если при однократном введении это проявляется в резком усилении всех компенсаторно-адаптационных механизмов нервной паренхимы, то в последующем, при длительном введении, приводит к угнетению функции цитоплазматических органоидов (рибосом), осуществляющих белковый синтез. Это отчетливо проявилось в наших экспериментах. При однократном введении и в течение первой недели интоксикации отмечалось усиление соматической функции ядра и ядрышка (увеличение объема, усиленное закрашивание ядрышка тионином). Нативное глыбчатое состояние базофильного вещества постепенно переходило в гомогенное.

При длительном введении ядро несколько просветлялось, ядрышко представлялось несколько разрыхленным и слабо закрашивалось, глыбки базофильного вещества почти полностью гомогенизировались и растворились, сохраняясь лишь в виде гомогенных ободков в перинуклеарных зонах.

Гистохимические реакции на РНК и ДНК свидетельствовали о выраженных нарушениях обмена нуклеопротеидов. Исследования на уровне ультраструктур обнаружили изменения со стороны рибосом. Число рибосом вокруг мембран цитоплазматической сети уменьшилось, резко снижалась их способность собираться в полисомы. По данным Rich с соавторами (1963, 1964), синтез белка осуществляется не столько единичными рибосомами, сколько системой их — полисомами. Уменьшение числа полисом и рибосом на мембранах цитоплазматической сети связано с нарушением выработки белка «на экспорт» (А. Поликар, М. Бесси, 1970).

2. Нарушение внутриклеточного белкового обмена приводит к сдвигам и в ферментных системах, функциональная способность которых неразрывно связана с синтезом белка.

На основании многочисленных исследований установлено, что основные ферментативные процессы происходят в митохондриях. Присутствие в митохондриях небольшого числа ДНК и РНК связывают со способностью этих образований синтезировать белки, обладающие ферментатив-

ной активностью, в частности способностью обеспечивать процессы окислительного фосфорилирования.

Угнетающее действие ДЛК на рибосомальные образования приводит к подавлению ферментативной активности, в частности холинэстеразы и моноаминоксидазы, на что указывают данные многих исследований. Инактивирующее влияние ДЛК на холинэстеразу, предотвращая разрушение ацетилхолина, усиливает межнейрональную активность, особенно в области зрительного бугра и базальных ядер, вызывая тем самым избыточное поступление импульсов в центры коры головного мозга. Одновременное угнетение моноаминоксидазы приводит к большому скоплению адреналина, который, окисляясь в адренохром, действует на организм как галлюциноген. Эта гипотеза, высказанная Schanthaveerapa, Nandy, Bourne (1963), согласуется с нашими представлениями о механизме действия ДЛК.

При однократном введении лизергамида и даже при недельной интоксикации мы наблюдали заметное оживление межнейрональных связей и увеличение числа импрегнируемых синаптических образований. Митохондрии в конце первой недели эксперимента представлялись мало измененными, но в то же время имели определенные дистрофические признаки (набухание крист, просветление матрикса).

Центральная тинкториальная ацидофилия, свидетельствующая о наличии внутриклеточной гипоксии, является веским аргументом в пользу предположения о подавляющем действии ДЛК на активность окислительных ферментов. Исследование ферментативной активности в телах и отростках нервных клеток коры и зрительного бугра показало, что длительная интоксикация лизергамидом приводила к снижению активности глютаматдегидрогеназы и некоторому повышению уровня активности митохондриальной α-глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы.

При длительной интоксикации имело место разрушение митохондрий. При этом выход большого количества ферментов, возможно, является одним из факторов, подавляющих межнейрональную активность нейронов вследствие разрушения ацетилхолина и адреналина.

3. Длительная лизергиновая интоксикация приводила к выраженному нарушению белкового метаболизма и вместе с тем к угнетению окислительно-восстановитель-

ных процессов. Это в целом отражалось на состоянии энергетических потенциалов, значительно истощая энергетические запасы нервных клеток. На основании многочисленных исследований известно, что интенсивность белкового синтеза стоит в тесной связи со специфической функцией нервных клеток.

Об этом свидетельствуют следующие морфологические признаки: резкое просветление цитоплазмы, лизис базофильной субстанции (вплоть до полного растворения), резкое ослабление реакции на РНК (которая во многих клетках почти совсем не выявлялась), нарушения в метаболизме ДНК. Вместе с тем как при световой, так и при электронной микроскопии наблюдалось резкое ослабление межнейрональной активности (уменьшение числа шипиков, различных форм контактов, неактивное состояние синаптических везикул, резкое уменьшение числа рибосом на мембранах зернистой, цитоплазматической сети, грубые дистрофические изменения митохондрий вплоть до разрыва оболочек внутренних и наружных мембран и др.). При этом наблюдение за животными выявило значительное подавление их двигательной активности.

4. Важным этапом в механизме действия лизергамида явилось угнетающее действие на глиоцитарные структуры, особенно нейроэпителиальную (астроглиоциты) и мезенхимальную (микроглиоциты). По-видимому, грубые дистрофические изменения со стороны глиальных элементов были обусловлены нарушением белкового метаболизма и подавлением в связи с этим трофических функций этих важных тканевых элементов головного мозга. Эти изменения отчетливо проявлялись лишь при длительной интоксикации. Нарушение функциональной способности астроцитарной глии, представляющей собой «барьер» между кровью и нервной паренхимой, приводило к дополнительной интоксикации нервных клеток продуктами дезинтеграции, образующимися в результате нарушения белкового метаболизма и окислительных процессов. В результате (с нарастанием интоксикации) увеличивалось число дистрофичных и гибнущих нейронов. Токсические вещества, возникающие в организме, в частности в среде, окружающей нервную паренхиму, по нашему мнению, оказывали подавляющее действие на ретикулоэндотелиальную систему, о чем можно было судить по резкому угнетению перицитарных реакций.

5. Мы присоединяемся к мнению тех исследователей, которые считают, что психотропный эффект ДЛК обусловлен действием препарата на все структуры головного мозга, поскольку психопатологические отклонения наблюдаются во всех сферах психической деятельности. Однако на основании анализа материалов собственных исследований мы убеждены, что лизергамид оказывает преимущественное действие на более филогенетически молодые области коры, зрительного бугра, подбугорной области и полосатого тела. Появление галлюцинаторных переживаний, по-видимому, обусловлено определенными нарушениями на уровне кора — зрительный бугор — подбугорная область. Об этом говорят и сложность галлюцинаторных переживаний, и определенная связь с прошедшими событиями, т. е. с процессами памяти и мышления.

Если лизергиновую интоксикацию можно считать моделью экспериментального психоза, то для теоретической и практической психиатрии определенный интерес представляют исследования по изучению действия на него лечебных средств.

Для «лечения» экспериментального лизергинового «психоза» нами использовался галоперидол — нейролептик широкого профиля действия.

Анализ морфологических изменений показал, что галоперидол в течение определенного времени оказывал благоприятное действие на течение лизергиновой интоксикации. В течение этого срока (7 — 10 дней) изменения в нервной паренхиме по своему характеру напоминали вызываемые лизергамидом, но были значительно менее выражены и, главное, не наблюдалось грубой деструкции, в частности явлений цитолиза, которые имели место при недельном введении одного лизергамида. Тонкие структуры нервных клеток оставались относительно сохранными.

Естественно возникает вопрос, в чем же заключается «лечебное» действие галоперидола и можно ли судить о нем на основании морфологических изменений в нервной паренхиме. Анализ морфологических изменений показывает, что при длительном введении галоперидола изменения в нервной паренхиме имеют иной характер по сравнению с наблюдаемыми при лизергиновой интоксикации, а именно имеют место усиление тинкториальных свойств цитоплазмы и базофильного вещества и наклонность ядер к пузыревидному просветлению. Наряду с этим отмечалось усиление гистохимической реакции на РНК.

На основании многочисленных данных литературы можно сказать, что наклонность цитоплазмы к гиперхромному закрашиванию и наличие при этом четко выявляемых зерен и глыбок РНК при реакции Браше свидетельствуют о достаточно активной соматической функции ядра и рибосомального аппарата цитоплазмы. По-видимому, галоперидол оказывает специфическое избирательное стимулирующее действие на биосинтетическую функцию рибосомального аппарата и ядер нейронов. Усиление функциональной активности рибосом вызывает соответственно усиление соматической функции ядер нейронов. В результате в цитоплазме накапливается повышенное количество РНК и белка, превышающее репаративные потребности клетки. Дальнейшая длительная стимуляция функциональной активности нейронов галоперидолом приводит в конечном счете к истощению и развитию дистрофических изменений, в частности к пузыревидному изменению ядра и его гибели. Наряду с этим, по-видимому, происходит и подавление биосинтетических возможностей рибосомальных образований. Не исключена возможность, что именно в противоположном характере действий лизергамида и галоперидола на одни и те же уровни внутриклеточного метаболизма и заключается «лечебный» эффект этого нейролептика.

На основании указанных выше предположений можно думать, что подавляющее действие лизергамида на тонкие биохимические механизмы рибосом нейронов на первых этапах эксперимента купировались противоположным действием галоперидола. В результате на определенное время обеспечивался «лечебный» эффект. Важно подчеркнуть, что при этом наблюдалось усиление компенсаторно-реадаптационных процессов: увеличение ядра и ядрышка и усиление их тинкториальных свойств.

На первых этапах сочетанного введения препаратов данные морфологических исследований согласовывались и с клиническими наблюдениями за поведением животных. Внешне крысы мало отличались от контрольных, но были несколько заторможенными.

Двухнедельное и более продолжительное сочетанное введение лизергамида и галоперидола вызывало новые качественные сдвиги в виде грубых, по мере увеличения продолжительности опыта, изменений, которые больше напоминали вызываемые лизергамидом, но в то же время имели некоторые отличия, несомненно привнесенные га-

лоперидолом. На последних этапах эксперимента (3—4-я неделя) одна интоксикация (галоперидоловая) как бы наслаивалась на другую (вызванную лизергамидом) и выявляли выраженные дистрофические изменения, распространяющиеся на значительную часть нервной паренхимы и глии мозга.

Эти данные дают основание для одного важного практического вывода — необходимость сугубо продуманной тактики врача при назначении лекарственных средств во время купирования острого психомоторного возбуждения, когда налицо имеются выраженные явления нейротоксикоза. Длительное лечение этих состояний большими («ударными») дозами нейролептиков может усилить явления нейротоксикоза, вызванного эндогенным психозом, и привести к необратимым последствиям.

Заканчивая обсуждение данных сочетанного действия лизергамида и галоперидола, необходимо несколько слов сказать об изменениях со стороны внутренних органов. Незначительные дистрофические изменения со стороны печени и почек появлялись значительно позже изменений в нервной паренхиме, и, по-видимому, являлись следствием как непосредственного действия препаратов на их паренхиму при длительном введении, так и результатом повреждения ее токсическими продуктами дезинтеграции.

Как видно из предшествующих материалов, длительная лизергиновая интоксикация приводила к выраженным дистрофическим изменениям во всех структурах головного мозга с преимущественной локализацией в коре (особенно филогенетически более молодых областях), ядрах зрительного бугра (передняя, латеральная и задняя группы), подбугорной области (передняя и задняя группы) и полосатого тела. Характер мозгового процесса при экспериментальном лизергиновом «психозе» мы определили как «токсико-дистрофическую энцефалопатию».

Естественно возникает вопрос, обратимы ли морфологические изменения, вызванные в головном мозге экспериментальных животных длительной лизергиновой интоксикацией? Если обратимы, то в какой степени и каков характер компенсаторно-восстановительных процессов в нервной паренхиме после экспериментального психоза? Ответить на этот вопрос, используя только данные литературы, не представляется возможным, так как эта

область экспериментальной психоневрологии пока еще остается мало изученной. В то же время эти вопросы не только представляют чисто теоретический интерес, но имеют и важное практическое значение.

Многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные данные последних лет показывают, что дизлептический эффект лизергамида не является таким уж безопасным для психическогс здоровья, как это представлялось поначалу некоторым исследователям.

Ряд авторов отмечают, что у здоровых людей после перенесенного лизергинового психоза в течение некоторого времени нарушалась способность построить стройное предложение, страдала функция памяти, оставались чувство усталости и разбитости, вялость и апатия, нередко граничащая с депрессией. При приеме больших доз (20—40 мкг/кг) отмеченные явления сохранялись довольно продолжительное время, что несомненно свидетельствует о токсико-органическом действии ДЛК на центральную нервную систему.

Описаны тяжелые психические осложнения после приема ДЛК: тяжелая депрессия с суицидальными попытками и суицидиумами, затягивающиеся на длительное время психотические состояния, агрессивные тенденции с элементами нарушения сознания и др.

Данные наших исследований при однократном введении лизергамида и прослеживание характера морфологических изменений через 1, 4, 8, 12 и 24 ч дают основание считать, что однократное введение препарата, хотя и вызывает определенные морфологические изменения, однако последние могут быть расценены как неглубокие и легко обратимые.

На основании данных гистологических исследований можно сказать, что при длительной интоксикации процесс восстановления проходил довольно медленно и заметные сдвиги проявлялись лишь в конце первой недели после прекращения введения лизергамида. К ним следует отнести усиление тинкториальных свойств нейронов, появление зерен базофильного вещества у основания апикальных отростков, гиперхромию ядрышка и появление в нем хромофильных зернышек и глыбок.

Эти признаки, по-видимому, следует расценивать как репаративно-регенераторные. На всех этапах восстановительного периода мы не обнаруживали картин митоза и характерных фаз митотического деления нервных кле-

ток. Это убедило нас в том, что деление нейронов осуществлялось только амитотически.

Тонкие межнейрональные связи оказались наиболее ранимыми и реактивными образованиями нервных клеток. Особенно медленно восстанавливались цитоплазматические образования дендритов — «шипики». Даже в конце 4-й недели дендриты многих нейронов оставались значительно обедненными «шипиками». Синаптические образования и различные формы межнейрональных связей также более четко начали выявляться лишь на 3 — 4-й неделе восстановительного периода. В различных областях коры, особенно во II—V слоях, обнаруживались очажки разрежения и опустошения вследствие гибели определенной части нервных клеток как остаточные явления нейротоксикоза.

На всех этапах восстановительно-репаративных процессов можно было проследить неразрывную связь между реакцией нервной паренхимы и глии мозга. В конце 2-й недели, когда регенераторно-компенсаторные процессы в нейронах достигали довольно выраженной степени, наблюдалось и оживление реакций со стороны всех форм глиальных элементов. Важно отметить, что вокруг клеток, обнаруживших склонность к делению, увеличивалось количество клеток-сателлитов. Вместе с тем в различных участках белого и серого вещества головного мозга можно было наблюдать делящиеся (бобовидные) олигодендроглиоциты, расположенные в виде цепочек и групп, близко примыкающих друг к другу.

На 3-й неделе отчетливо стали выявляться отростчатые формы астроглиоцитов и можно было проследить связи их ножек с сосудистыми стенками. Одновременно с этим увеличивалось и число выявляемых микроглиоцитов. На 4-й неделе восстановительного периода каких-либо дистрофических изменений со стороны глиальных элементов не отмечалось. В этот же период наиболее отчетливо проявлялась и нормализация в состоянии нейронов. Мы полагаем, что реакция глии является одним из важнейших и тонких показателей компенсаторно-восстановительных процессов в нервной паренхиме. Восстановление функции глиальнотканевого аппарата, осуществляющего переработку питательных веществ для обеспечения потребностей нервной паренхимы, являются важным этапом восстановительного периода после «поломки» (по И. П. Павлову) нейробиологических и нейрофизиологических

процессов в центральной нервной системе в результате того или иного патологического процесса, в данном случае тяжелого нейротоксикоза.

Изменения со стороны сосудов в виде набухания и отечности стенок отмечались довольно длительное время после прекращения введения лизергамида. Они значительно уменьшались только в конце 2-й недели восстановительного периода, но вместе с тем проявлялись начальные признаки фиброза. Явления фиброза сосудов и мягких мозговых оболочек довольно отчетливо проявлялись в конце эксперимента (4-я неделя восстановительного периода). Известно, что у больных с хроническими формами психических заболеваний (шизофрения) наряду с гемодинамическими и ликвородинамическими нарушениями отмечается также фиброз мягких мозговых оболочек и сосудов (П. В. Казакова, 1961; В. С. Цивилько, 1975). Это является еще одним важным признаком сходства лизергинового психоза с эндогенным.

Важно подчеркнуть, что выраженные признаки адаптационно-восстановительных процессов во всех структурах головного мозга проявились почти в одно и то же время (2—3-я неделя). В этом заключается один из важнейших принципов нервизма и неразрывная связь и детерминированность всех нейробиологических и нейрофизиологических процессов в организме.

Морфологические изменения со стороны внутренних органов после окончания затравки довольно быстро ликвидировались. Это еще раз подтверждает уже высказанное предположение о том, что они носили вторичный, легко обратимый характер.

Вызывает несомненный интерес вопрос о том, полностью ли обратимы морфологические изменения в нервной паренхиме при длительной лизергиновой интоксикации? На этот вопрос нужно ответить отрицательно. Об этом можно судить по состоянию тонких межнейрональных связей после длительного введения лизергамида: обеднение дендритов цитоплазматическими «шипиками», уменьшение числа импрегнируемых синапсов. «Шипики» на апикальных дендритах представлялись огрубевшими, «четкообразными». Можно предполагать, что этот морфологический признак отражает одно из звеньев компенсаторно-реадаптационных процессов, однако это предположение нуждается в уточнении с помощью тонких био- и гистохимических исследований.

Наличие очажков опустошения и разрежения в различных участках коры головного мозга несомненно следует расценивать как своеобразное органическое поражение центральной нервной системы (безусловно, необратимое). Если также учесть склонность сосудов головного мозга к фиброзу, то совершенно определенно можно сказать, что длительный лизергиновый «психоз» вызывает своеобразные органические энцефалопатические изменения со стороны нервной паренхимы, отражающиеся на высшей нервной деятельности и на общем состоянии здоровья экспериментальных животных.

Таким образом, изучение процессов обратимости дает возможность не только проследить их динамику и тонкую специфику, но вместе с тем получить довольно целостное представление о морфологическом субстрате при выходе из экспериментального «психоза».

Не меньший теоретический интерес и определенное практическое значение представляют также исследования по изучению характера восстановительных процессов после прекращения «лечения» экспериментального лизергинового «психоза» нейролептиком галоперидолом.

Интересно проследить, имеются ли в этом случае черты отличия от уже описанных морфологических изменений после прекращения длительного введения одного лизергамида и по каким признакам об этом можно судить. Сравнение результатов морфологических исследований через неделю после окончания введения препаратов как в одной, так и в другой серии показало, что между ними было много общего. Так, через неделю после прекращения сочетанного введения препаратов отличительной особенностью характера компенсаторно-восстановительного процесса по сравнению с этим же сроком при введении одного лизергамида являлось более быстрое восстановление межнейрональных связей, являющихся тонким индикатором функционального состояния нейронов.

Вместе с тем менее глубокие изменения претерпевал метаболизм нуклеопротеидов. Об этом можно было судить на основании данных световой микроскопии: базофильная субстанция выявлялась не только в гомогенном состоянии, но и в виде зернистых структур, преимущественно в перинуклеарных зонах. Это подтверждалось и гистохимическими исследованиями на РНК и ДНК. В менее выраженной степени это проявлялось на 2-й

неделе интоксикации. Эти морфологические признаки свидетельствуют о том, что на данном этапе галоперидол предохранял нервную паренхиму от губительного действия лизергиновой интоксикации. Более подробный разбор механизма этого процесса мы проводили в соответствующем разделе данной работы. На последующих этапах, особенно на 3-й неделе восстановительного периода, адаптационно-репаративные процессы при сочетанном введении лизергамида и галоперидола очень напоминали описанные после прекращения введения лизергамида, но проявлялись более бурно. Следует полагать, что это также является одной из причин «лечебного» эффекта галоперидола.

Мы хотим обратить внимание на определенную закономерность компенсаторно-восстановительных реакций, отчетливо проявившуюся как после прекращения введения одного лизергамида, так и при сочетании его с галоперидолом. Мы имеем в виду выраженное проявление этих реакций в конце 2-й недели после прекращения введения препаратов.

Полагаем, что они представляют собой тот этап, который клинически выражается как «перелом», «кризис», после которого наступают выраженные признаки выздоровления. Важно подчеркнуть, что при лечении психических болезней часто лечебный эффект наступает именно спустя некоторое время после отмены лечебных средств. Не исключена возможность, что механизм этого процесса и субъективное восприятие выздоровления связаны с активизацией и бурным проявлением реадаптационно-компенсаторных процессов в организме под влиянием лечебных факторов.

Анализ материалов проведенных исследований расширил представления о сущности и динамике патологических процессов, протекающих в нервной паренхиме под влиянием активного психотомиметика и наркотика-лизергамида.

Мы надеемся, что знакомство с нашей работой будет полезно для психиатров, нейроморфологов и наркологов. Мы убеждены, что со временем экспериментальная психоморфология займет подобающее ей место в психиатрии и неврологии.

# ЛИТЕРАТУРА


*Авруцкий Г. Я.* Лечение шизофрении галоперидолом.— «Ж. невропатол. и психиатр.», 1963, кн. 3, с. 418.

*Автандилов Г. Г.* Морфометрия в патологии. М., 1973.

*Александровская М. М.* Невроглия при различных психозах. М., 1950, с. 246.

*Александровская М. М.* К вопросу о влиянии аминазина на морфологию центральной нервной системы белых крыс в физиологических условиях.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1960, т. 60, № 8, с. 1027—1032.

*Александровский Ю. А.* О лечении галоперидолом параноидной шизофрении. «Ж. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 1, с. 131—136.

*Аптер И. М., Вьюницкая Л. И.* О влиянии на высшую нервную деятельность собак диэтиламида лизергиновой кислоты.— В кн.: Вопросы высшей нервной деятельности применительно к задачам клиники. (Материалы научной конференции). М., 1965, с. 9—9.

*Афанасьев Ю. И., Котовский Е. Ф.* К вопросу о регенерации нервной системы.— «Тр. конф. по вопросам регенерации и клеточного размножения». М., 1959, с. 276—281.

*Белецкий В. К.* Мезоглия (норма и патология). Строма центральной нервной системы и ее состояние при различных психических заболеваниях. Дис. докт. М., 1937—1938, т. I—IV.

*Белецкий В. К.* Некоторые основные общебиологические закономерности развития, строения и функции нервной системы и общие закономерности патологических процессов в ней.— В кн.: Вопросы психоневрологии. М., 1965, с. 567—577.

*Бериташвили И. С.* Структура и функции коры большого мозга. М., «Наука», 1969, 532 с.

*Боголепов Н. Н.* Субмикроскопическая морфология синапсов (электронно-микроскоп. исследование). Дис. докт. М., 1966.

*Вавилова Н. М., Клявина Н. П., Образцова Г. А.* О действии диэтиламида лизергиновой кислоты на поведение собак с пассивно-оборонительным рефлексом.—«Ж. высш. нервн. деят.», 1963, вып. 1, с. 81—87.

*Влияние* адрено- и симпатолитич. препаратов на изменение первичных ответов в зрительной зоне коры, вызванные диэтиламидом лизергиновой кислоты.—«Фармакол. и токсикол.», 1965, т. 28, № 4, с. 405—409. Авт.: С. Я. Арбузов, А. Е. Александрова, В. М. Виноградов, С. Ф. Фролов.

*Влияние* галоперидола на центральную нервную систему.—«Фармакол. и токсикол.», 1967, т. 30, № 2, с. 131—134. Авт.: В. В. Виноградов, С. С. Крылов, Е. А. Снегирев, А. Ф. Сысоева, В. А. Хасабова.

*Воробьев В. С.* Изменения коркового отдела двигательного анализатора при однократном введении лизергамида и галоперидола. Дис. канд. М., 1971.

*Гербер Э. Л.* Патоморфология гипоталамуса при шизофрении. Дис. докт. М., 1967, с. 418.

*Гиляровский В. А.* Анатомо-физиологические конвергенции в учении о шизофрении.— В кн.: Шизофрения. М., 1939, с. 166—187.

*Гиляровский В. А.* Роль патологоанатомических исследований в разработке проблемы шизофрении.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1955, т. 55, № 11, с. 825—830.

*Гуревич М. О.* К вопросу о сущности шизофренического процесса.— «Ж. невропатол. и психиатр.», 1945, т. 14, № 5, с. 10—13.

*Гуревич М. О., Быховская Г. Х., Урановский Я. М.* Сравнительная цитоархитектоника коры большого мозга грызунов.— В кн.: Высшая нервная деятельность. М., 1929, с. 3—38.

*Елисеев В. Г.* Об экспериментальных методах исследования в морфологии и некоторых спорных вопросах гистологии.— «Арх. анат., гистол. и эмбриол.», 1953, т. 30, вып. 6, с. 7—29.

*Жаботинский Ю. М.* Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л., 1965.

*Зурабашвили А. Д.* К патоархитектонике шизофрении.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1950, т. 19, № 1, с. 26—31.

*Зурабашвили А. Д.* Синапсы и обратимые изменения нервных клеток. Тбилиси, 1958.

*Кастрикин Н. Ф.* О кариокинезе нейронов и регенерации коры головного мозга взрослых крыс после механического повреждения.— «Арх. анат.», 1961, т. 41, № 7, с. 54—57.

*Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н.* Деятельные и тормозные состояния мозга. М., Медгиз, 1961, с. 389.

*Крепс Е. М., Смирнов А. А., Четвериков Д. А.* Конференция по биохимии нервной системы. Тезисы докл. Киев, 1953, с. 32—33.

*Лагутина Н. И., Ларичева К. А. Мильштейн Г. М.* Изменения условных рефлексов и электрической активности головного мозга обезьян под влиянием диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК) — В кн.: Материалы XIV конференции физиологов Юга РСФСР. Краснодар, 1962, с. 176—177.

*Левкович-Соколова А. П.* Морфологический анализ действия аминазина в эксперименте и по данным изучения анатомо-клинических наблюдений. Дис. докт. М., 1967.

*Любушин А. Л.* Патологоанатомические изменения мозговой коры в двух случаях преждевременного слабоумия.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1902.

*Матвеев В. Ф.* Патологоанатомические изменения в центральной нервной системе при экспериментальном применении резерпина. Дис. канд. М., 1963, с. 235.

*Матвеев В. Ф.* Патоморфологические изменения в головном мозге экспериментальных животных при хронической интоксикации лизергамидом.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1970, № 12, с. 1856—1861.

*Матвеев В. Ф.* К вопросу о характере обратимости изменений в головном мозге экспериментальных животных, вызванных длительным введением лизергамида (ЛСД).— «Бюлл. эксперим. биол. и мед.», 1971, № 1, с. 45—48.

*Матвеев В. Ф.* Патоморфологические изменения в головном мозге при длительном сочетанном введении лизергамида (ЛСД) и галопе-

ридола.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1971, № 2, с. 255—261.
*Матвеев В. Ф., Воробьев В. С.* Динамика патоморфологических изменений двигательной области коры больших полушарий мозга при однократном введении лизергамида (ЛСД).—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1972, № 7, с. 1071—1076.
*Матвеев В. Ф., Чудина Э. Х.* Гистоэнзимологическое исследование тканей мозга и внутренних органов при длительном введении диэтиламида лизергиновой кислоты.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1973, № 7, с. 1064—1070.
*Мащенко С. М.* О патологоанатомических изменениях в коре большого мозга при вторичном слабоумии. Докт. дис. СПб, 1899, с. 202.
*Мешман В. Ф.* Некоторые физиологические характеристики влияния диэтиламида лизергиновой кислоты на сенсомоторное поле коры больших полушарий.—«Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1966, т. 62, № 11, с. 65—70.
*Мешман В. Ф.* О некоторых механизмах действия диэтиламида лизергиновой кислоты на головной мозг.— В кн.: Вопросы теории и клинической практики невропатологии и психиатрии. Одесса, 1965, с. 100—102.
*Мильштейн Г. И.* Влияние мескалина на центральные эффекты диэтиламида лизергиновой кислоты.—«Фармакол. и токсикол», 1966, т. 29, № 6, с. 662—665.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* Реакция живого вещества на внешнее воздействие. М.—Л., 1940.
*Насонов Д. Н.* Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.—Л., 1959.
*Некоторые* вопросы изучения ультраструктурных изменений в ц.н.с. при шизофрении.— В кн.: Проблемы шизофрении. Тбилиси, 1967, с. 232—236. Авт.: Б. Р. Нанейшвили, А. Л. Микеладзе, З. Д. Зурабашвили, Ш. А. Гамкрелидзе, О. Г. Горделадзе.
*О влиянии* никотиновой кислоты на эксперимент. психоз, вызван. диэтиламидом лизергиновой кислоты.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 8, с. 1172—1176. Авт.: Р. А. Иванова, Г. И. Мильштейн, М. Б. Смирнова, И. Д. Фанченко.
*Ойфа А П.* Патологоанатомические изменения в центральной нервной системе и внутренних органах при экспериментальном применении аминазина. Дис. канд., 1962, с. 286.
*Омороков Л. И.* Патологическая анатомия при раннем слабоумии.—«Архив. психиатр.», 1914, т. 59, с. 1031—1055.
*Палладин А. В.* Функциональная биохимия головного мозга.— Известия АН СССР, Серия биол., 1956, т. 5, с. 11—12.
*Попова Э. Н.* Действие некоторых нейротропных средств на структуры мозга. М., 1968, 126 с.
*Португалов В. В.* О топографии белков в центральной нервной системе.—«Ж. невропатол. и психиатр.», 1958, т. 58, с. 641—649.
*Ромасенко В. А.* О некоторых изменениях коры головного мозга при шизофрении.— В кн.: Актуальные вопросы психиатрии и невропатологии, М., 1968, с. 35—39.
*Русских В. Н., Банщиков В. М., Русских В. В.* Патологическая анатомия и патогенез психических заболеваний. М., 1969, с. 375.
*Саркисов С. А.* Очерки по структуре и функции мозга. М., Медгиз, 1964.
*Саркисов С. А., Боголепов Н. Н.* Электронная микроскопия мозга. «Медицина», 1967.

*Саркисов С. А.* Невроны и межневрональные связи коры большого мозга. В кн.: Руководство по неврологии. Т. 1, кн. 2, с. 142, М., Медгиз, 1957.

*Саркисов Д. С., Втюрин Б. В.* Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. М., «Медицина», 1967.

*Саркисов Д. С.* Новый этап в дискуссии по проблеме регенерации.— «Арх. анат., гистол. и эмбриол.», 1969, т. 57, вып. 10, с. 93—101.

*Святухина В. М.* Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов (белая крыса).—«Арх. анат., гистол. и эмбриол.», 1962, XVII, 2.

*Семенов С. Ф.* О соотношении эндогенных и экзогенных факторов при шизофрении.— «Тр. 4-го Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров. Шизофрения», 1965, т. 3, № 1, с. 13—24.

Скенирующий интегрирующий однолучевой микроспектрофотометр.— «Арх. патол.», 1970, т. 32, № 10, с. 70—72. Авт.: Г. Г. Автандилов, Ю. И. Благовещенский, А. С. Долматов, Д. И. Мураховский.

*Снежневский А. В.* Систематика форм шизофрении.— В кн.: Современные проблемы психо-неврологии. М., Медгиз, 1960, с. 210—217.

*Снесарев П. Е.* О токсичности при шизофрении.—«Сов. психоневрол.», 1934, № 5, с. 15—24.

*Снесарев П. Е.* Теоретические основы патологической анатомии психических болезней. М., Медгиз, 1950.

*Снесарев П. Е.* Невроглия.— В кн.: Многотомное руководство по неврологии. Т. 1. М., Медгиз, 1955, с. 219—263.

*Смирнов Л. И.* Морфология нервной системы. Общая нормальная и патологическая гистология. Глия и мезодерма. Киев, Госмедиздат, УССР, 1935, 359 с.

*Смирнов Л. И.* Гистопатология нервной системы. М., Медгиз, 1941.

*Столяров Г. В.* Лекарственные психозы и психотомиметические средства. М., Медгиз, 1964.

*Струков А. И., Лапин С. К.* Морфология компенсаторно-приспособительных процессов в нервной системе.—«Арх. пат.», 1956, № 8, с. 21—30.

*Струков А. И., Ярыгин Н. Е., Лапин С. К.* Вопросы квалификации структурных изменений элементов нервной ткани.— В кн.: Вопросы морфологии нервной системы. М., Медгиз, 1960, с. 69—86.

*Суханов С. А.* Материалы к вопросу о четкообразном строении протоплазматических отростков нервных клеток мозговой паренхимы. Дис., М., 1899.

*Финогенова С. А.* Цитогенетические и тератогенные эффекты ЛСД-25 (обзор литературы).—«Ж. неврол. и психиатр.», 1970, № 5, с. 770—776.

*Цивилько В. С.* Патогистологические изменения в головном мозге при шизофрении (анатомо-клиническое исследование). Дис. докт. М., 1965, с. 317.

*Чудина Э. Х.* Гистоэнзимологическое исследование тканей головного мозга и внутренних органов при введении диэтиламида лизергиновой кислоты. Дис. канд. М., 1972.

*Шахламов В. А.* Ультраструктура стенки кровеносного капилляра в норме, в экспериментальных и патологических условиях. Дис. докт. М., 1969.

*Шахламов В. А.* Капилляры. М., «Медицина», 1971.

Экспериментально-морфологические материалы к изучению механиз-

ма действия лекарственных препаратов, применяемых при шизофрении.— «Тр. 4-й Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров. Шизофрения». 1965, т. 4, вып. 2, с. 171—188. Авт.: А. П. Авцын, В. С. Кузнецова, В. Ф. Матвеев, А. П. Соколова-Левкович, В. С. Цивилько.

*Юдин Т. И.* Смертельные формы шизофрении. Клинико-анатомическое изучение и соображение о патогенезе.—«Сов. психоневрол.», 1939, т. 15, № 4—5, с. 3—23.

*Ярыгин Н. Е.* К морфологии компенсаторных изменений нервной системы.— В кн.: Сборник научных работ, посвященных 10-летию Ярославск. мед. ин-та, Ярославль, 1954, с. 309—316.

*Abramson H. A.* Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25); XXXI. Comparison by Questionnaire of Psychotomimetric Activity of Congeners on Normal Subjects and Drug Addiets.— «J. Ment. Sci.», 1960, v. 106, p. 1120.

*Adey W. R., Bors E., Porter R. W.* EEG sleep patterns after hign cervical lesions in man.— «Arch. Neurol.» (Chicago), 1968, v. 19, p. 377—383.

*Agduhr E.* Studien uber die postembryonalse Entwicklung der neuronen und die Verteilung der Neuriten in den Wurzeln der Spinalnerven.— «J. Psychol., Neurol», 1920, Bd 25, S. 464—626.

Antiserotonin-antihistamin properties of cyproheptadine.— «J. Prarmacol. Exp. Therapeut.», 1961, v. 131(1), p. 73—84. Aut.: C. A. Stone, H. C. Wenger, C. T. Ludden, J. M. Stavorski,

*Aronson H., Watermann C. E., Klee G. D.* The effect of d-lysergic acid diethylamide (LSD-25) on learning and retention.— «J. Clin. exp. Psychopathol. Psychiatr. Neurol.», v. 23, 1962, p. 17—13.

*Auerbach R., Rugowski J. A.* Lysergic diethylamide: effect on embryons.— «Science», 1967, v. 157, p. 1325—1326.

*Balestrieri A.* Patologia mentale e farmacologia. (Mental diseases and pharmacology).— Padova, Italy, 1961, 252 p.

*Barr M. Z.* Some observations on the cet's spinal cord.— «J. Anat.», Lond., 1939, v. 74, N 1, p. 1.

*Barrass B. C., Coult D. B.* Interaction of some centrally active drugs with caeruoplasmin. 1972, v. 21, N 4, p. 677—685.

*Baruk H.* Definitions eritreces et limites des l'actuelle Schizophrenic.— «Ann. med. Psychol.», 1958, v. 116, N 1, p. 867—929.

*Baumer H.* Vorenderungen des thalamus bei schizophrenie.— «Hirnforschung», 1954, Bd 1, N 1/2, S. 156—172.

*Beall I. R.* A teratogenic study of chlorpromasine, orphenadrine, perphenazine and LSD-25 in rats.— «Toxicol. Appl. Pharmacol.», 1972, v. 21, N 2, p. 230—236.

*Benda Ph., Orsini F.* Fluctations du niveau d'effecience sous LSD-25. (Fluctations of effeciency level under LSD—25). 2-d Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Basel, July. 1960.— In: Neuro-Psychopharmocology. Z. 2, Rothlin, E (Ed.), Amsterdam, Elsevier, 1961, p. 339—350.

*Bender L., Siva Sankar D. V.* Chromosome Damage not Found in Leukocytes on children treated with LDS-25.— «Science», 1968, v. 159, p. 749.

*Bleuler E.* Dementia praecox oder Gruppe des Schizophrenien. Leipzig—Wein, 1911, S. 420.

*Bowers M. B.* Acute Psychosis induced by Psychotomimetic Drug Abuse. I. Clinical Findings.— «Arch. Gen. Psychiat.», 1972,

v. 27/4, p. 437—440.
*Brachet J.* The Biological role of the pentose nucleic acids.— In.: The nucleic acids, ed. Chargaff E. and Davidson I., 1955, 2, Ch. 28, p. 476—519.
*(Brachet J.) Ж. Браше.* Живая клетка.— В кн.: Живая клетка. М., 1962, с. 11—30.
*Brattemo C. E., Lassenius B.* Lysergsuladietylamid en kliniks och psykoyojisk studie.— «Nordisk Med.», 1963, Bd 69, S. 193—197.
*(Brenner S.) С. Бреннер.* РНК, рибосомы и белковый синтез.— В кн.: Регуляторные механизмы клетки. М., «Мир», 1964.
*(Bureš J., Petràn M., Žachar J.) Буреш Я., Петрань М., Захар И.* Электрофизиологические методы исследования. Изд-во иностр. лит. М., 1962, с. 384—387.
*Buscaino V. M.* Le cause anatomo-patologische des manifestazioni nella demenza precoce.— «Riv. Path. nerv. cjmentale Firenze», 1920, v. 25, N 7—8, p. 197—226.
*Buscaino V. M.* Pathogenese et etiologie biologiques della schizophrenie.— «Acta Neurol.», 1958, v. 13, N 1, p. 1—26.
*Cajal R.* Les nouvelles idees sur la structure du systeme, nerveux chez l'homme et chez les vertebres. Paris, 1895, p. 200.
*Cerletti A.* The hallucinogenic drugs.—«Pharmaceutical Journal,» Winter Issue, 1963, v. 190, N 5176, p. 25—28.
*Cheek F. E.* Exploratory study of drugs and social interaction.— «Arch. Gen. Psychiatry», 1963, v. 9, p. 566—574.
*Clark L., Clark L. S.* The effects of cortisone on LSD-25 Intoxication in Schizophrenic Patients.— «J. Nerv. Ment. Dis.», 1956, v. 123, N 5, p. 561—562.
*Clark L., Bliss E.* Psychopharmacological Studies of Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25) Intoxication.— «Arch. Neurol. Psych.», 1957, v. 78, p. 653—655.
*Cohen S.* The beyond within: The LSD story. New York, Atheneum, 1964, 268 p. with suppl.
*Cohen M. M., Hirschhord K., Frosch W.* In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25.— «New Engl. J. Med.», 1967, v. 277, p. 1043.
*Craigie E. H.* An introduction to the Finer Anatomy of the Central nervous system based upon that of the Albino rat. Philadelphia, 1925.
*Cytochemical* demonstration of Succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenil substituted ditetrasole.— «J. Histoch. Cytoch.», 1957, N 5, p. 420—436. Aut.: M. N. Nachlas, K. S. Tsou, E. De Sonza, C. S. Cheng, A. M. Seligman.
*(De Robertis E., B. S. Nowinski, F. S. Saer.) Де Робертис Е., Новинский В., Саэс Ф.* Биология клетки. М., 1967, 473 с.
*Differential* behavioral responsivity to LSD-25.— «Arch. Gen. Psychiatry», 1963, N 8, p. 557—563. Aut.: D. M. Krus, S. Wapner, H. Freedman, Th. M. Casey.
*Ditman K. S., Hayman M., Whittlesey J.R.B.* Nature and frequency of claims following LSD.— «J. Nerv. Mental Disease», 1962, v. 134, p. 346—352.
*Doepfner W.* Biochemical observations on LSD-25 and Deseril.— «Experientia», 1962, v. 18, p. 256—257.
*Domino E. P., Caldwell D. F., Henke R.* Effects of psychoactive agents on acquisition of conditioned pole jumping in rats.—

«Psychopharmacologia», 1965, v. 8, N 4, p. 235—289.

*Eclels L. C. (Экклс И.)* Физиология синапсов. М., «Мир», 1966, с. 395.

*Effect* of psychopharmacological agents on DPN—dependent enzymes.— «Federat. Proc.», 1961, v. 20(I) (Part I), p. 394. Aut.: S.D.V. Sankar, E. Gold, D. B. Sankar, N. McRorie.

*Endocrine* effects of LSD on female rats.— «Federat. Proc.», 1962, v. 2, p. 116. Aut.: A. M. Sackler, A. S. Weltman, M. Russakow, S. B. Sparber, H. Owens.

*Endocrine* effects of LSD on male rats.— «Federat. Proceedings», 1963, v. 22, p. 165. Aut.: A. S. Weltman, A. M. Sackler, P. Steinglass, M. Bernstein.

*Feldstein A.* On the relationship of adrenaline and its oxidation products to schizophrenia.— «Am. J. Psychiat.», 1959, v. 116, N 5, p. 454—456.

*Ferraro A.* Interpretation of cerebral histopathologic changes in cases of schizophrenia.— «J. Neuropath. Exp. Neurol.», 1951, v. 10, № 1, p. 104—105.

*Fluckiger E., Salzmann R.* Serotoninantagonismus an der placenta. [Serotonin antagonism (observed) on the placenta].— «Experientia», 1961, v. 17(3), p. 131.

*Freedman B. X., Aghajanian G. K., Coquet C. A.* Effects of reserpine on plasma binding and brain uptake of LSD-25.— «Federat. Proceed.», 1964, N 281 (Part I), p. 147.

*Fugere P., Lesçouflair G.* Hypoacusive severe a la suite de l'usage de droques.— «Can. J. Otolaryngol.», 1972, N 1/3, p. 203—207.

*Goldstein L.* B-adrenergic blocking property of lysergic acid aethylamide (LSD-25).— «Federation Proc.», 1962, v. 21, N 2, p. 337.

*Gorodetzky Ch. W., Isbell H.* A comparison of 2,3-dihydrolysergid acid diethylamide with LSD-25.— «Psychopharmacologia», 1964, v. 6, p. 229—233.

*(E. Gray) Грей Э.* Центральная нервная система.— В кн.: Электронномикроскопическая анатомия. М., «Мир», 1967, с. 195—225.

*(D. Green) Грин Д.* О биологических мембранах.— В кн.: Молекулярная биология. М., «Наука», 1964, с. 260—272.

*(D. Green) Грин Д.* Митохондрия.— В кн.: Структура и функция клетки. М. «Мир», 1964, с. 216—231.

*Hagger R. A., Barr M. Z.* Quantitative data on the size of synaptic end-b-ibs in the cat's spinal cord.— «J. Comp. Neurol.», 1950, v. 93, p. 17.

*Haldap D., Freesnan K., Work S. T.* Brogenesis of mitochondria.— «Natura», 1966, v. 111, p. 9.

*Hartman A. M., Hollister L. E.* Effect of mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin on color perception.— «Psychopharmacologia», 1963, v. 4, p. 441—451.

*Hyden H., Pigon A.* A cytoph ysiological study of the functional relationship between oligodendroglial cells and nerve cells of Deiters' nucleus.— «J. Neurochem», 1960, v. 6, N 1, p. 57—72.

*(H. Hyden) Хиден X.* Клетки-сателлиты нервной системы.— В кн.: Структура и функция клетки. М., «Мир», 1969, с. 116—133.

*Hoagland H.* A review of biochemical changes induced in vivo by lysergic acid diethylamide and similar drugs.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957, v. 66, art. 3, p. 445—458.

*Hoffer A., Callibeck M. J.* Drug induced schizophrenia.— «J. ment. Sci.», 1960, v. 106, p. 138.

*Hofmann A.* Chemical Pharmacology and Medical Aspects of Psychotomimetics.— «J. exp. Med. Sci.», 1961, v. 5, p. 31.
*Hollister L. E., Hartmann A. M.* Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin comparison of clinical syndromes, effects on color perception and brochemical measures.— «Compr. Psychiatr.», 1962, v. 3, p. 235—242.
*Hollister L. E.* Drug-induced psychoses and schizophrenic reactions: a critical comparison.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1962, v. 96, p. 80—92.
*Hollister L., Sjoberg B.* Clinical syndromes a. biochemical alterationes following mescaline, lysergic acid diethylamide, psilocybin a. combination of the three psychotomimetic drugs.— «Compr. Psychiat.», 1964, v. 5, N 3, p. 170—178.
*Holmgren E.* Kenntnis der Spinalganglienzellen des Kaninchens und des Frosches.— «Anat. Antropol», 1899, Bd 16, N 7, S. 161.
*Holtz P.* Aminosaurendecarboxylasen des Nervengewebs.— «Psychiatr. Neurol.», 1960, Bd 140, N 1, S. 175—189.
*Honigfeld G.* Temporal effects of LSD-25 and epinephrine on verbal behavior.— «J. Abnormal Psychology», 1965, v. 70, N 4, p. 303—306.
*Horst L.* Histopathologia of clinicaly diagnozed schizophrenic psychoses of unknow origin.— «Acta Psych. Neurol. Scand.», 1959, v. 28, N 2, p. 191—199.
*Hortega Del-Riol.* Histogenesis y evolucion normal cxodo y distribucion regionale de la microglia.— «Mem. Real. Soc. exp. Hist Nat.», 1921, N 11, p. 243.
*Hungerford D. A.* e. a. Cytogenetic effects of LSD-25 Therapy on man.— «J.A.M.A.», 1968, v. 206(10), p. 2287—2291.
*Isbell H., Miner E. L., Logan C. R.* Relationships of psychotomimetic of anti-serotonin potencies of congeners of lysergic acidi diethylamidi (LSD-25).— «Psychopharmacologia». (Berl.), 1959, v. 1, p. 20.
*Jacob J.* Actious differentielles de queloques antiserotonines vis a vis des divers effects tensionnels de la 5-hydroxytryptamine chez le chiln (Differential action on the blood pressure of the dog of some antiserotonins with respect to the various effects of 5-hydroxytryptamine). 2d Meeting of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Basel, July, 1960. Neuro-Psychopharmacology, v. 2. Rothlin, E (Ed.) Amsterdam, Elsevier, 1961, p. 53—56.
*Janssen P., Niemegeers C. G.* Chemistry a. pharmacology of compounds related tl 4 (4/hydroxy-4 phenyl-piperidine) butyrophenone Part III Influence of Haloperidol (R-1625) and of chlorpromazine. on the behaviouer of rats in an unfamiliar «openfield» situation.— «Arzneimittelforsh», 1959, v. 9, p. 765—767.
*Jarrard L. E.* Effects of LSD on operant behavior in the rat.— «Psychopharmacologia», 1963, v. 5, N 1, p. 39—46.
*Kabes J., Fink Z., Mádlo Z.* Some biochemical aspects of LSD action on the central cholinergic system.— «Act. Ner. Super. (Praha)». 1973, v. 15, p. 29—30.
*Kast E. C.* LSD used as an Analgesic.— «J. Am. Med. Assoc.», 1964, v. 187, Jan. 4, p. 33.
*Kato T., Jarvik L. F.* LSD-25 and Genetic Damage.— «Dis. Nerv. syst.», 1969, v. 30, N 1, p. 42—46.
*Klatzo I.* Über das Verhalten des Nukleolarapparaten in den Menschlichen Pallipumzellen.— «J. Hirnforsch.», 1954, N 1, p. 47.

*Klee G. D.* LSD-25 end ego functions.— «Arch. Gen. Psychiatry», 1963, v. 8, p. 461—474.

*Klepfisz A., Racv G. J.*— «Am. Med. Ass.», 1973, v. 223/4, p. 429—430.

*Knudsen K.* Nomicide after treatment with lysergie acid diethylamide. In: Jansson B., ed. Report on the 14th Congress on Scandinavian Psychiatrists, Göteborg, Sweden, 1964; «Acta Psychiatr. Scandinavica», 1965, Supplement 180, v. 40 (1), p. 411—414.

*Krawezynski J.* The influence of serotonin, d-lysergic acid diethylamide and 2-brom-LSD on the incorporation of $(35_s)$ methionine into brain proteins and on the level of ATP in the brain.— «J. Neurochemistry», 1961, v. 7, N 1. p. 1—4.

*Krieg W.L.S.* Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat A topography of the cortical areas. S. Comp. Neurol. 84, 1964, 221—275.

*(Krick F.) Крик Ф.* Генетический код (Т).— В кн.: Структура и функция клетки. М., «Мир», 1964, с. 9—23.

*(Krick F.) Крик Ф.* К расшифровке генетического кода.— В кн.: «Живая клетка». М., «Мир», 1962, с. 203—220.

*Kuramochi H.* Psychopathological study of experimental psychosis induced by LSD-25. 1. Outline of LSD-symptoms in normal subjects.— «Psychiatr. Neurol. Jap.», 1961, v. 63(1), p. 91—105.

*Langs R. J.* Stability of earliest memories under LSD-25 and placebo.— «J. Nerv. Men. Diseas», 1967, v. 144(3), p. 171—184.

*(Lehninger A. L.) Ленинджер А. Л.* Митохондрия. М., «Мир», 1966.

*Levine J., Ludwig A.* The LSD controversy.— «Compr. Psychiatry», 1964, v. 5, N 5, p. 314—321.

*Levine J., Ludwig A. M.* Alterations in consciousness produced by combinations of LSD, hypnosis and psychotherapy.— «Psychopharmacologia», 1965, v. 7, p. 123—137.

*Lhermitte I.* L'anatomic physiologique des Etats Schizophreniques.— «L'Encephale», 1954, v. 43, N 2, p. 97—120.

*Liberson W. T., Kafka A., Schwartz E.* Effects on chlordiazepoxide (librium) and other psychopharmacological agents on «fixated» behaviour in rats (adstract). First International Pharmacological Meeting, Stockholm, 22—25 August, 1961, «Biochem, Pharmacol.», 1961, v. 8, N 1, p. 15—16.

*Ling T. M., Buckman J.* The treatment of frigidity with LSD and Ritalin.— «Psychedelic Rev.», 1964, v. 1, N 4, p. 450—458.

*Linton H. B., Langs R. J.* Subjective reactions to LSD-25.— «Arch. Gen. Psychiatry», 1962, v. 6, N 5, p. 352—368.

*Loughman W. D., Sarment T. W., Israelstam D. M.* Leukocytes of humans exposed to lysergic acid liethylamide: lack of chromosomal damage — «Science», 1967, v. 158, p. 508—510.

*LSD:* injection early in pregnancy produces abnormalities in offspring of rats.— «Science», 1967, v. 157, N 3787, p. 459—460. Aut.: *G. J. Alexander, B. E. Miles, G. M. Alexander, R. B. Gold.*

*LSD-treatment.* Experience gained within a three-year period. В кн.: Jansson B. ed. Report on the 14th Congress of Scandinavian Psychiatrists, Göteborg, Sweden, 1964, Acta Psychiatrica Scandinavica», 1965, Supplement 180, v. 40, p. 373—382. Aut.: *E. Geert-Jörgensen, M. Herta, K. Knudsen, K. Kristensen.*

*Malitz S., Wilkens B., Esecover H.* A comparison of drug-induced hallucinations with those seen in spontaneously occurring psycho-

ses.— In: Hallucinations. N. Y., Grune and Stratton, 1962, p. 62—101.

*Martin W. R., Eades C. G.* The action of tryptamine on the dog spinal cord and Ets rslationship to the agonistic actions ob LSK — like psychotogens.— «Psychopharm», 1970, v. 17, p. 242—257.

*Morselli P., Zarattini F.* Studio della reattivita, neuronale nella intossicazione acuta da LSD-25.— «Lavoro neuropsychiatr.», 1964, v. 34, N 1—2, p. 40—57.

*Murphree N. B., Jenney E. H., Preiffen C. C.* Quantitative electroencephalographic analyses of the effects of LSD-25 & d-amhetamini in man.— «Fed. Proceedings», 1962, v. 21, N 2, p. 337.

*Nandy K., Shanthaveerapa T. R., Bourne G. H.* The effects of d-lysergic acid diethylamide tartrate (LSD-25) and d-2-bromo lysergic acid tartrate (BOL-148) on specific cholinesterase monoamine oxidase of rat liver as possible factors in the mechanism of hallucination. A histochemical study.— «Acta histochem.» (Jena), 1964, v. 17, p. 259—301.

*Neuberg R.* Ruptured bilateral tubal pregnancies.— «Proc. Roy. Soc. Med.», 1972, v. 65/10, p. 93—94.

*Nielsen J., Friedrich U., Tsuboi T.* Chromosome abnormalities and psychotropic drugs.— «Nature» (Engl.), 1968, v. 218, p. 488—489.

*Osmond H., Hoffer A.* A small research in schizophrenia.— «Canad. Med. Ass. J.», 1959, v. 90, p. 91—94.

*Payne J. W.* LSD-25 and accommodative convergence rations.— «Arch. Ophthalmol.», 1965, v. 74, p. 81—85.

*Palade G. E.* A study of fixation for electron microscopy.— «J. exp. Med.», 1952, v. 95, N 2, p. 285—290.

*Papez Y., Bateman Y.* Cytologi changes in Nerve cells in Dementia Praecox.— «J. Nerv. Ment. Disease», 1949, v. 110, N 5, p. 425—437.

*Pare C.M.B., La Brosse E. H.* A further study of alleviation of the psychological effects of LSD in man by pretreatment with 5-hydroxytryptophan.— «J. Psychiatric Research», 1963, v. 1, p. 271—277.

*Paul I. H., Langs R. J., Barr H. L.* Individual differences in the recall of a drug experience.— «J. Nerv. Ment. Disease», 1965, v. 140(2), p. 132—145.

*Peters F.* Pharmakologische Untersuchungen uber Cocydalis cava alcoloide.— «Arch. exp. Pathol.», 1904, p. 51.

*Pierce J.* Zur wirkung con atarax auf die LSD-modellpsychose (The effect of atarax on LSD-induced psychosis).— «Praxis», 1961, v. 50(18), p. 486—491.

*(Policard A., Bessis M.) Поликар А., Бесси М.* Элементы патологии клетки. М., «Мир», 1970, 348 с.

*(Porter K.) Портер К.* Функциональная морфология клетки. М., Изд-во иностр. лит., 1963.

Reaction time («mental set») in control and chronic schizophrenic subjects and in postaddicts under placebo, LSD-25, morphine, phenobarbital and amphetamine.— «Psychopharmacologia», 1965, v. 7, N 6, p. 423—443. Aut: *A. Wilker, Ch. A. Haertzen, R. D. Chessick, H. E. Hill, F. T. Pescor.*

*Reynolds E. S.* The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron-microscopy.— «J. Cell. Biol.», 1963, v. 17, p. 208—211.

*(Rich A.) Рич А.* Полирибосомы.— В. кн.: Структура и функции клетки. М., «Мир», 1964.

Roizin L. Oxidases and peroxidases of Central Nervous system.— «J. Neuropath. exp. Neurol.», 1955, v. 14, p. 47—69.
Rosenberg C. M., Eldred B. LSD psychosis.— «Med. J. Australia» (Sydney), 1968, v. 1, N 4, p. 129—131.
Rubinstein L. I., Klatzo J., Mignel J. Histochemical observation on oxidative enzymes Activity of flial cells in a local brain injury.— «J. Neuropath. exp. Neurol.», 1962, v. 21, N 1, p. 116—136.
Ruiz Ogara, C. Las psychosis experimentales. Estudio comparation entre les de la LSD-25, mescalina Y cannabis indica, Considerando la problematica psiquiatrica que plantea (Sp.).— «Med. Clin.» (Barselona), 1961, v. 36(4), p. 278—290.
Rusk H. A. The case against LSD.— «Med. World News», 1968, v. 9, N 4, p. 109.
Sacchi U., Brusa A., Soriani S. Aeterazioni istologiche del sistema nervoso centrale provocate sperimentalmente nel topo da trattamento cronico con 5-idrossitriptamina. Azcone protettrice dell'LSD somminiestrato preventivamente.— «Sist. Nerv.», 1957, v. 9, N 4, p. 230—235.
Sackler A. M., Weltman A. S., Owens H. Effects of LSD on urinary 17-ketosteroid a. 17-OH corticosteroid levels of female rats.— «Nature», 1963, v. 197(4885), p. 1119—1120.
Schrappe O. Die atiologische und pathogenetische Bedeutung nicht.-endogener Faktoren fur die schizophrenie, Erlautert an funf Gutachten Stuttgart, 1959, S. 82.
Shanthaveerappa T. R., Nandy K., Bourne G. H. Histochemical studies on the mechanism of action of the hallucinogens LSD tartrate and d-2-bromo-lysergic acid tartrate (BOL-148) in rat brain— «Acta Neuropathol.», 1963, v. 3, p. 29—39.
Slater Ph. E., Morimoto K., Hyde R. W. The effects of LSD upon group interaction.— «Arch. Gen. Psychiatry», 1963, v. 8, p. 564—571.
Smith C. M. Notes and comment, Exploratory and controlled studies of lysergide in the treatment of alcoholism.— «Quart. J. Stud. Alcohol», 1964, v. 25(4), p. 742—746.
Soriani S., Favale E. Azione protettrice della monoetilamide dell' acido lisergico (LAE-32) sulle modificazioni del compartamento e sulle lesioni isotologiche del S.N.C. indotte nel topo da trattamento cronico con 5-TH.— «Sist. Nerv.», 1959, v. 11, N 1, p. 13—21.
Stoll W. A. LSD-25, a hallucinatory Agent of the ergot group.— «Swiss Arch. Neurol.», 1947, v. 60, p. 279.
Taubmann G. Pharmakologische Erganzung zum Vortrag H. Jants uber stoff wechseluntersuchungen bei Alkoholpsychosen Z 61 fur die gesamte.— «Neurol. Psychiatr.», 1956, Bd 137, S. 142.
Terranova R., Vanni F. Valutazione istotopochimica dell attivita sul substrato enzimatico di alcuni farmaci antidepressivi.— Symposio: «La sindromi depressive» Rapallo, p. 221, Minerva Medica, Torino, 1960.
Terranova R. Analisi sperimentale del farnaci psicotropi.— «Ann. Freniat. e Sci.», 1961, Aff. 2474, p. 362.
The influence of varying dosage on the effects of lysergic acid diethylamide (LSD-25) in humans.— «J. Nerv. Men. Disease», 1961, v. 132(5), p. 404—409. Aut.: C. D. Klee, J. Bertino, W. Weintraub, E. Callaway.

*(Thuiller J. E.) Туллер Дж.* Психоз и фармакологические средства, воздействующие на автономную нервную систему.— В кн.: Биохимия психозов. М., 1963, с. 81—92.
*Tolerance* to behaviora effects of LSD-25 in rat.— «J. Pharmac. exp. therapeutics», 1964, v. 143, p. 309—313. Aut.: D. X. Freedman, I. B. Appel, F. K. Hartman, M. E. Molliver.
*Uyeno E. T., Benson W. M.* Effects of lysergic acid diethyl/amide on attack behavior of male albino mice.— «Psychopharmacol.», 1965, v. 7, N 1, p. 20—26.
*Ungerleider J. T., Fisher D., Fuller M.* The dangers of LSD.— «J.A.M.A.», 1966, Aug. 8, v. 197, N 6, p. 389—392.
*Van der Horst L.* The influence of specific and nonspecific factors on clinical reactions induced by LSD.— «J. Neuro-Psychopharmacology», 1960, v. 2, p. 282—284.
*Vanni F., Giove G.* Contributo sperimentale allo studio di alcune caratteristiche farmacodinamiche dell'Hallperidol.— «Neopsichiatria», 1964, v. 30, p. 100.
*Vinar.* Цит. по: Votava Zdenek: Casopis Lekaru Ceskyeh, 1961, v. 100 (27—28), p. 888—890.
*Vogt C., Vogt O.* Eine neurohistologischen Beleuchtung der Nucleusfunktion. Mit 19 Abbildungen.— «Biol. Zbl.», 1946, Bd 65, N 1/3, S. 60—61.
*Vogt C., Vogt O.* Uber Anatomische Substrate Bemerkungen zu Pathoanatomischen Befunden bei schizophrenen.— «Arztl. Forsch.», 1948, N 2, S. 101—108; «Excerpta med. Neurol. Psych.», 1949, v. 2, N 1, p. 90—90.
*Vogt C., Vogt O.* Vorbemerkungen zur einer atiologischen Klassifikation der Schizophrenic und anderer funktioneller—Psychosen.— «Psychiatr. Neurol. med. Psychol.», 1955, Bd 5, N 1—2, S. 4—8.
*Vogt C., Vogt O.* Цит. по: David. The pathologische Anatomie of the Schizophrenios. Schisophrenia Somatic aspects, 1957, p. 93—130.
*Qahren W.* The changes of hypothalamic nuclei in schizophrenia. Atli I Congr. internaz. Istopat. Sistema nerv., 1956, v. 3, p. 660—673.
*Warkany J., Takacs E.* LSD: no teratogenicity in rat.— «Science», 1968, v. 159, p. 731—732.
*Waltzer H.* Depersonalization and the use of LSD, a psychodinamic Study.— «Am. J. Psychoanal.», 1972, v. 33/1, p. 45—52.
*Weltman A., Sackler A. M.* Metabolic and endocrine effects of lysergic acid diethylamide (LSD-25) in male rats.— «J. Endocr.», 1966, v. 34, p. 81—90.
*West L., Pierce Ch.* Lysergic acid diethylamide; its effects on a male Asiatic elephant.— «Science», 1962, v. 138, p. 1110—1102.
*Wilkens B., Malitz S., Esecover H.* Clinical observations of simultaneous hallucinogen administration in identical twins.— «Am. J. Psychiatry», 1962, v. 118, p. 815—817.
*Witte S., Schricker K. T., Schmid E.* Mikroskopische Befunde uber die Blutstillung bei Serotoninausschaltung. (Microscopic findings on hemostasis after a decrease in the serotonin level).— In: Thrombosis et Diathesis Haemorrhagics, v. 5, 1961, p. 505—517.
*Woolley D. W., Shaw E. N.* Some neurophysiological aspects of serotonin.— «Brit. Med. J.», 1954, v. 2, p. 122.
*Zellweger H.* e. a. Is lysergic-acid diethylamide a Teratogen?— «Lancet», 1967, v. 2, p. 1066—1068.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

**Матвеев Валентин Федорович**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИЗЕРГИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**


Редактор Г. Г. Автандилов
Художественный редактор О. Л. Лозовская. Корректор Т. Р. Осипова
Техн. редактор Л. Н. Вязьмина
Обложка художника Б. А. Валита

Сдано в набор 11/VII I 1975 г. Подписано к печати 18/I 1976 г. Формат бумаги 84×108 1/32 печ. л. 7,0 (условных 11,76 л.) 12,61 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Заказ 5677. Тираж 4300 экз. МН-71. Цена 1 р. 35 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Типография издательства «Горьковская правда», г. Горький, ул. Фигнер, 32.

ОМ МОЗГЕ
ТОКСИКАЦИИ

ектор Т. Р. Осипова
а
ита
ти 18/I 1976 г. Формат
уч.-изд. л. Бум. тип. № 1.
на 1 р. 35 к.
ерингский пер., 6/8.
ая правда»,


1 р. 35 к.
МЕДИЦИНА—1976


В. Ф. МАТВЕЕВ